

## **Vedlegg III**

### **Endringer til relevante avsnitt i preparatomtaler og pakningsvedlegg**

Merk:

Denne preparatomtale, denne merkingstekst og dette pakningsvedlegg er utfallet av voldgiftsprosedyren.

Produktinformasjonen kan etterfølgende bli oppdatert av kompetente nasjonale myndigheter i samarbeid med referansemedlemsland (hvis hensiktsmessig) i henhold til de nedfelte prosedyrene i avsnitt III, kapittel 4 av Direktiv 2001/83/EF.

## **Preparatomtalen (SPC)**

Følgende formulering skal inkluderes i preparatomtalen til produktenes markedsføringstillatelser innenfor rammene til denne prosedyren (se vedlegg I):

### **Avsnitt 4.1 Indikasjoner**

*Merk: Kun for produkter med tillatelse til administrasjon hos pediatriske pasienter:*

<"Kodein er indisert hos barn 12 år eller eldre til behandling av akutte moderate smerter, som ikke anses for lindret med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).">

*Merk: Til produkter som er godkjent uten angivelse av aldersintervall:*

<"Kodein er indisert hos barn 12 år eller eldre til behandling av akutte moderate smerter, som ikke anses for lindret med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).">

### **Avsnitt 4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

*Merk: Til produkter som kun inneholder kodein skal nedenstående tekst benyttes.*

"Kodein skal brukes ved den lavest effektive dose i kortest mulig tidsrom. Denne dosen kan tas op til 4 ganger daglig med minst 6 timer mellom hver dose. Den maksimale daglige dose kodein må ikke overstige 240 mg."

*Merk: For kombinasjonsprodukter skal doseringen gjennomgås nasjonalt og tilpasses slik at den avspeiler de spesifikke krav til produktet med hensyn til andre virkestoffer. Den maksimale daglige dose kodein må ikke overstige 240 mg.*

"Behandlingens varighet skal begrenses til 3 dager og hvis ingen effektiv smertelindring oppnås skal pasientene/omsorgspersonene anbefales om å rådføre seg med en lege."

"Pediatrisk populasjon:

Barn i alderen 12 år til 18 år:

*Merk: For produkter som kun inneholder kodein skal nedenstående tekst benyttes, men den skal gjennomgås nasjonalt og tilpasses slik at den avspeiler de spesifikke krav relatert til produktets doseringsintervall. Anbefalt omtrentlig intervall er 30 mg til 60 mg.*

"Den anbefalte dose kodein til barn i alderen 12 år og eldre er [doseintervall skal angis nasjonalt] hver 6. time etter behov opp til den maksimale dose kodein på 240 mg daglig. Dosen er basert på kroppsvekt (0,5 - 1 mg/kg)."

*Merk: For kombinasjonsprodukter skal doseringen gjennomgås nasjonalt og tilpasses slik at den avspeiler de spesifikke krav til produktet med hensyn til andre virkestoffer.*

Barn i alderen under 12 år:

"Kodein må ikke brukes hos barn under 12 år på grunn av risiko for opioidtoksisitet som følge av den varierende og uforutsigbare metaboliseringen av kodein til morfin (se pkt. 4.3 og 4.4)."

### **Avsnitt 4.3 Kontraindikasjoner**

- "Hos alle pediatriske pasienter (i alderen 0-18 år) i forbindelse med tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, da risikoen for å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger kan være større (se pkt. 4.4)"
- "Hos kvinner som ammer (se pkt. 4.6)"
- "Hos pasienter som har en kjent, rask metabolisme via CYP2D6"

### **Avsnitt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

"Metabolisering via CYP2D6

Kodein metaboliseres via leverenzymeret CYP2D6 til morfin som er kodeins aktive metabolitt. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke kunne oppnå en tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot er en ekstensiv eller ultrasnask omsetter er det økt risiko for utvikling av opioidtoksisitet som bivirkning, selv ved vanlig forskrevne doser. Disse pasientene omdanner raskt kodein til morfin og det medfører høyere morfininnhold i serum enn forventet.

De generelle symptomene på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, kortpustethet, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan symptomene omfatte sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt.

Den estimerte forekomst av ultrasnask omsettere i de forskjellige populasjonene er oppsummert nedenfor:

Populasjon	Forekomst i %
Afrikanere/etiopere	29 %
Amerikansk afrikanere	3,4 % til 6,5 %
Asiatere	1,2 % til 2 %
Kaukasiere	3,6 % til 6,5 %
Grekere	6,0 %
Ungarere	1,9 %
Nordeuropeere	1 %-2 %

#### "Postoperativ bruk hos barn

Rapporter i offentliggjort litteratur har vist at kodein gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, har ført til sjeldne, men livstruende bivirkninger, inkludert dødsfall (se også pkt. 4.3). Alle barn fikk kodeindoser som var innenfor det riktige doseintervallet, men det var evidens for at disse barna enten var ultrasnask eller ekstensive omsettere med hensyn til deres evne til å metabolisere kodein til morfin."

#### "Barn med kompromittert lungefunksjon

Det frarådes å bruke kodein hos barn hvor lungefunksjonen kan være påvirket, inkludert ved nevrologiske lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. Disse faktorene kan forverre symptomene på morfinforgiftning."

### **Avsnitt 4.6 Graviditet, amming og fertilitet**

"Kodein skal ikke brukes under amming (se pkt. 4.3).

Ved normale terapeutiske doser kan kodein og dets aktive metabolitter være til stede i morsmelk i meget lave doser, men det er ikke sannsynlig at dette påvirker barnet som ammes. Hvis pasienten imidlertid er en ultrasnask CYP2D6 omsetter kan innholdet av den aktive metabolitten morfin være til stede i morsmelken, og i meget sjeldne tilfeller kan dette føre til symptomer på opioidtoksisitet hos barnet som kan være fatalt."

### **Avsnitt 5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

"Kodein er et svaktvirkende analgetikum med sentral virkning. Kodein utøver sin effekt gjennom  $\mu$ -opioidreseptorer (selv om kodein har lav affinitet til disse reseptorene) og dets analgetiske effekt skyldes at det omdannes til morfin. Det er påvist at kodein (spesielt i kombinasjon med andre analgetika som paracetamol) er effektiv ved akutte nociceptive smerter."

## **Pakningsvedlegg (PIL)**

Nedenstående formulering skal inkluderes i pakningsvedlegget til markedsføringstillatelsene:

### **Avsnitt 1. Hva [Produktnavn] er og hva det brukes mot**

"Kodein kan brukes hos barn i alderen 12 år eller eldre til kortvarig lindring av moderate smerter, som ikke lindres med andre smertestillende midler som paracetamol eller ibuprofen alene."

"Dette produktet inneholder kodein. Kodein tilhører en gruppe legemidler som kalles opioide analgetika, som virker smertestillende. Det kan tas alene eller sammen med andre smertestillende midler, f.eks. paracetamol".

### **Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker [Produktnavn]**

#### **Bruk ikke [Produktnavn] hvis du:**

"Til smertelindring hos barn og ungdom (i alderen 0-18 år) etter at de har fjernet mandlene eller polypper på grunn av pustebesvær under søvn (obstruktiv søvnapné syndrom)"

"Hvis du vet at stoffskiftet ditt svært raskt omdanner kodein til morfin"

"Hvis du ammer"

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

"Et enzym omdanner kodein til morfin i leveren. Morfin er det stoffet som forårsaker smertelindringen. Noen mennesker har en variant av dette enzymet som kan påvirke mennesker på forskjellige måter. Hos noen mennesker dannes ikke morfinet eller så dannes det kun i svært små mengder, og det vil ikke gi tilstrekkelig smertelindring. Andre mennesker har større sannsynlighet for å få alvorlige bivirkninger fordi det dannes store mengder morfin. Hvis du opplever noen av de nedenstående bivirkningene skal du avbryte behandlingen med dette legemidlet og søke medisinsk hjelp umiddelbart: langsom pust eller åndenød, forvirring, søvnighet, små pupiller, kvalme, oppkast, forstoppelse, manglende appetitt.

#### **Barn og ungdom**

"Bruk hos barn og ungdom etter operasjon

Kodein må ikke brukes til smertelindring hos barn og ungdom etter at de har fjernet mandlene eller polypper på grunn av pustebesvær under søvn (obstruktiv søvnapné syndrom)"

"Bruk hos barn med pustebesvær

Det frarådes å gi kodein til barn med pusteproblemer da symptomene på morfingiftning kan bli verre hos disse barna."

#### **Graviditet og amming**

"Ta ikke kodein mens du ammer. Kodein og morfin opptas via morsmelken."

### **Avsnitt 3. Hvordan du bruker [Produktnavn]**

"Barn 12 år eller eldre bør ta [utfylles nasjonalt] hver 6. time etter behov. Ta ikke mer enn [utfylles nasjonalt, og se merknad nedenfor] innenfor 24 timer.

*Merk: Doseringen skal gjennomgås nasjonalt og tilpasses slik at den avspeiler de spesifikke krav til produktet, og ved behov tar hensyn til andre virkestoffer i kombinasjonsprodukter. Den maksimale daglige dose kodein må ikke overstige 240 mg.*

Dette legemidlet må ikke brukes i mer enn 3 dager. Hvis smertene fortsetter etter 3 dager skal du rådføre deg med legen din.

[Produktnavn] må ikke tas av barn under 12 år på grunn av risikoen for alvorlige pusteproblemer."