**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
http://www.bfarm.de
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
E-Mail: poststelle@bfarm.de

An
Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

nachrichtlich
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	(0228) 99307-	Bonn,
	75.03–3822-V-15388-470067/13	3591	21.08.2013

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel
hier: Umsetzung der Vereinbarung der Koordinierungsgruppe (CMDh) vom 26.06.2013 betreffend die Zulassungen für Codein-haltige Arzneimittel mit dem Indikationsgebiet Schmerzbehandlung bei Kindern gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Arzneimittel s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

das europäische Risikobewertungsverfahren zu Codein-haltigen Arzneimitteln mit dem Indikationsgebiet Schmerzbehandlung bei Kindern wurde am 3. Oktober 2012 auf Ersuchen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland nach Artikel 31 der Richtlinie 2001 eingeleitet. Im Einklang mit dem in Art. 107k Abs. 1 und 2 der Richtlinie 2010/83/EG festgelegten Verfahren wurde zunächst der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) mit dem Verfahren befasst. Die Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 wurde der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) zur weiteren Begutachtung zugeleitet. Mit der einstimmig beschlossenen Vereinbarung des CMDh vom 26. Juni 2013 wurde die Umsetzung der aus dem Artikel 31-Verfahren resultierenden Maßnahmen an die einzelnen Mitgliedstaaten verwiesen.

Die Vereinbarung der CMDh ist, einschließlich der Anhänge I-IV, auf dem folgenden Internetportal „Referrals“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur veröffentlicht:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Demnach sind die in Anhang III („Änderungen der relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage“) aufgeführten Texte in die Produktinformationen der o.g. Arzneimittel aufzunehmen. Nach Anhang IV („Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung“) sind bis zum 1. Oktober 2013 entsprechende Variations einzureichen.

Zur wissenschaftlichen Begründung der Maßnahmen wird auf das wissenschaftliche Gutachten der CMDh („Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf oder die

Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC“) verwiesen, das als Anhang II der o.g. Vereinbarung beigefügt ist.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte fordert Sie daher auf, die Produktinformationen dementsprechend zum genannten Termin zu aktualisieren. Nach § 11 Absatz 1 Satz 8 und § 11a Absatz 1 Satz 7 des AMG (Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 07. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist) ist der Zulassungsinhaber verpflichtet, die Packungsbeilage und die Fachinformation auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu halten, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.

Folgende Abschnitte sind in die Produktinformationen einzufügen:

Fachinformation

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Hinweis: Für Arzneimittel, die ausschließlich zur Behandlung von pädiatrischen Patienten zugelassen sind:

„Codein ist indiziert für Kinder ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z.B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.“

Hinweis: Für Arzneimittel, die ohne Angabe eines bestimmten Altersbereichs zugelassen sind:

„Codein ist indiziert für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen, für die angenommen wird, dass sie durch andere Analgetika wie z.B. Paracetamol oder Ibuprofen (alleine) nicht gelindert werden.“

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Hinweis: Für Arzneimittel, die Codein alleine enthalten, muss der nachfolgende Text verwendet werden.

„Codein sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Diese Dosis kann bis zu viermal täglich mit mindestens 6-stündigem Abstand eingenommen werden. Die maximale tägliche Dosis von Codein darf 240 mg nicht überschreiten.“

Hinweis: Für Kombinationsprodukte muss die Dosierung national beurteilt und angepasst werden, um die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels im Hinblick auf die anderen Wirkstoffe widerzuspiegeln. Die maximale tägliche Dosis an Codein darf 240 mg nicht überschreiten.

„Die maximale Anwendungsdauer sollte auf drei Tage begrenzt sein. Wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte den Patienten/Betreuungspersonen dazu geraten werden, einen Arzt aufzusuchen.“

„Kinder und Jugendliche:
Kinder im Alter von 12 bis 18 Jahren:

Hinweis: Für Arzneimittel, die Codein alleine enthalten, muss der nachfolgende Text verwendet werden. Allerdings sollte dieser national beurteilt werden und an die spezifischen Anforderungen

des Arzneimittels im Hinblick auf den Dosierungsbereich angepasst werden. Der empfohlene Dosierungsbereich beträgt 30 bis 60 mg.

“Die empfohlene Codein-Dosis für Kinder im Alter von 12 Jahren und älter sollte [Dosierungbereich national zu ergänzen] alle 6 Stunden falls erforderlich bis zu einer Maximaldosis von 240 mg Codein pro Tag betragen. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (0,5 - 1 mg/kg).“

Hinweis: Für Kombinationsprodukte muss die Dosierung national beurteilt und angepasst werden, um die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels im Hinblick auf die anderen Wirkstoffe widerzuspiegeln.

Kinder im Alter von unter 12 Jahren:
“Codein darf bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren wegen des Risikos einer Opioidvergiftung auf Grund der variablen und unvorhersehbaren Verstoffwechselung von Codein zu Morphin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).“

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

- “Bei allen Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre), die sich einer Tonsillektomie und/oder Andenotomie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms unterziehen müssen, auf Grund eines erhöhten Risikos zur Ausbildung von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)“
- “bei Frauen während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)”
- “bei Patienten, für die bekannt ist, dass sie vom CYP2D6-Phänotyp ultraschnelle Metabolisierer sind“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

“CYP2D6-Metabolismus
Codein wird durch das Leberenzym CYP2D6 zu Morphin, seinem aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wenn bei einem Patienten ein Mangel an diesem Enzym besteht oder er dieses gar nicht besitzt, wird eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Es wird geschätzt, dass bis zu 7 % der kaukasischen Bevölkerung diesen Mangel aufweisen. Wenn der Patient jedoch ein extensiver oder ultraschneller Metabolisierer ist, besteht ein erhöhtes Risiko, dass er selbst bei üblicherweise verschriebenen Dosen die Nebenwirkungen einer Opioidvergiftung entwickelt. Diese Patienten wandeln Codein sehr rasch zu Morphin um, was höhere als die zu erwartenden Morphin-Plasmaspiegel zur Folge hat.
Allgemeine Symptome einer Opiodvergiftung umfassen Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, enge Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies auch die Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression beinhalten, was lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen tödlich sein kann.
Schätzungen für die Prävalenz von ultraschnellen Metabolisierern in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen sind im Folgenden zusammengefasst:

Bevölkerungsgruppe	Prävalenz %
Afrikaner/Äthiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % bis 6,5 %
Asiaten	1,2 % bis 2 %
Kaukasier	3,6 % bis 6,5 %
Griechen	6,0 %
Ungarn	1,9 %
Nordeuropäer	1 % bis 2 %

“Postoperative Anwendung bei Kindern
Es gibt Berichte in der veröffentlichten Literatur, dass Codein, das postoperativ bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Andenotomie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe angewendet wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, geführt hat (siehe auch Abschnitt 4.3). Alle Kinder erhielten Dosen von Codein, die innerhalb des angemessenen Dosierungsbereichs lagen; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Kinder entweder ultraschnelle oder extensive Metabolisierer bezüglich ihrer Fähigkeit zur Metabolisierung von Codein zu Morphin waren.“

“Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion
Codein wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern, deren Atemfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist, einschließlich durch neuromuskuläre Störungen, schwere Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Lungeninfektionen, Polytraumen oder umfangreiche operative Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Morphinvergiftung verschlimmern.“

Abschnitt 4.6 - Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

“Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Bei normalen therapeutischen Dosen können Codein und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen vorhanden sein und es ist unwahrscheinlich, dass der gestillte Säugling nachteilig beeinflusst wird. Dennoch können bei Frauen, die vom CYP2D6 Phänotyp ultraschnelle -Metabolisierer sind, höhere Konzentrationen des aktiven Metaboliten Morphin in der Muttermilch vorkommen und in sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opioidvergiftung beim Säugling bis hin zum Tod führen.“

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

“Codein ist ein zentral wirksames schwaches Analgetikum. Codein entfaltet seine Wirkung über µ-Opioidrezeptoren, obwohl Codein eine schwache Affinität zu diesen Rezeptoren aufweist, und seine analgetische Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Morphin. Codein hat sich, insbesondere in Kombination mit anderen Analgetika wie z.B. Paracetamol, bei akuten nozizeptiven Schmerzen als wirkungsvoll erwiesen.“

PACKUNGSBEILAGE

1. Was ist [Name des Arzneimittels] und wofür wird es angewendet?
“Codein kann bei Kindern ab einem Alter von 12 Jahren für die Kurzzeitbehandlung von mäßig starken Schmerzen, die nicht durch andere Schmerzmittel wie z.B. Paracetamol oder Ibuprofen alleine behandelt werden können, angewendet werden.“
“Dieses Arzneimittel enthält Codein. Codein gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Opioid-Analgetika genannt werden und die schmerzlindernd wirken. Es kann alleine oder in Kombination mit anderen Schmerzmitteln wie z.B. Paracetamol angewendet werden.“

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] beachten?
[Name des Arzneimittels] darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,
“Zur Behandlung von Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) nach der Entfernung der Gaumenmandeln oder Rachenmandeln (Polypen) wegen eines obstruktiven Schafapnoe-Syndroms“
“Wenn Sie wissen, dass Sie Codein sehr rasch zu Morphin verstoffwechseln“
“Wenn Sie stillen”

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
“Codein wird durch ein Enzym in der Leber zu Morphin umgewandelt. Morpin ist die Substanz, welche die Schmerzlinderung bewirkt. Einige Personen habe eine Abwandlung dieses Enzyms, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Bei einigen Personen entsteht kein Morphin oder nur in sehr geringen Mengen und es wird keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht. Bei anderen Personen ist es wahrscheinlicher, dass bei ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, da eine sehr hohe Menge an Morphin gebildet wird. Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und holen Sie sofort ärztlichen Rat ein: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit.“

Kinder und Jugendliche
“Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nach Operationen
Codein darf nicht zur Schmerzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen nach der Entfernung der Gaumenmandeln oder Rachenmandeln (Polypen) wegen eines Schlafapnoe-Syndroms angewendet werden.“
“Anwendung bei Kindern mit Atemproblemen
Codein wird nicht für die Anwendung bei Kindern mit Atemproblemen empfohlen, da die Symptome einer Morphinvergiftung bei diesen Kindern stärker ausgeprägt sein können.“

Schwangerschaft und Stillzeit
“Nehmen Sie Codein nicht ein, wenn Sie stillen. Codein und Morphin gehen in die Muttermilch über.“

3. Wie ist [Name des Arzneimittels] <einzunehmen> <anzuwenden>?

“Kinder im Alter von 12 Jahren oder älter sollten nach Bedarf [national zu ergänzen] alle 6 Stundeneinnehmen. Es dürfen nicht mehr als [national zu ergänzen] innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

Hinweis: Die Dosierung muss national beurteilt und angepasst werden um die spezifischen Anforderungen des Arzneimittels widerzuspiegeln, und falls erforderlich die weiteren Wirkstoffe in Kombinationsprodukten mit zu berücksichtigen. Die maximale tägliche Dosis von Codein darf 240 mg nicht überschreiten.

Dieses Arzneimittel sollte nicht länger als drei Tage eingenommen werden. Wenn die Schmerzen nach drei Tagen nicht besser geworden sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

[Name des Arzneimittels] darf bei Kindern im Alter unter 12 Jahren auf Grund des Risikos für schwere Atemprobleme nicht angewendet werden.“

Weiteres Vorgehen
Wenn die betroffenen Arzneimittel bereits alle hier genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, ist dies dem BfArM unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens formlos mitzuteilen.

Für sämtliche anderen Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sind, sind unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens nach den „ausführlichen Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, IIa, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen“ (2013/C 223/01, ABl. C 223 vom 2.8.2013, S. 1) Variations

vom Typ IA_{IN} einzureichen. Wir bitten außerdem um Beachtung unserer „Bekanntmachung über die Anzeige von Variations für rein nationale Zulassungen gemäß Kapitel IIa der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ab dem 04.08.2013, die gemäß § 77 AMG in die Zuständigkeit des BfArM fallen“ vom 12. Juli 2013.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage: Liste der betroffenen Arzneimittel