



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 februar 2012
EMA/890819/2011 rev.1
EMA/H/A-31/1292

Spørgsmål og svar om revurderingen af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende pholcodin

Resultatet af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har afsluttet en revurdering af sikkerheden og virkningen af pholcodin efter betænkeligheder om, hvorvidt brugen kan øge patientens risiko for at udvikle anafylaktiske (alvorlige allergiske) reaktioner over for neuromuskulære blokkere, der anvendes under operation. Agenturets Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) konkluderede, at de foreliggende beviser for risikoen er svage, og at fordelene ved pholcodin opvejer dets risici. Det anbefales derfor, at alle markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende pholcodin opretholdes i hele Den Europæiske Union (EU).

Hvad er pholcodin?

Pholcodin er et opioid, der anvendes til behandling af uproduktiv (tør) hoste hos børn og voksne. Det påvirker hjernen direkte ved at hæmme hosterefleksens gennem en reduktion af de nervesignaler, der sendes til de muskler, der aktiveres ved hoste.

Pholcodin har været anvendt som hostemiddel siden 1950'erne. Pholcodin-indeholdende lægemidler er for øjeblikket godkendt i EU i Belgien, Frankrig, Irland, Litauen, Luxembourg, Malta, Slovenien, Spanien og Storbritannien, enten som receptpligtigt lægemiddel eller som håndkøbsmedicin. Det findes som sirup, orale opløsninger, suppositorier, tabletter og kapsler under forskellige handelsnavne og som generiske lægemidler.

Hvorfor blev pholcodin revurderet?

Pholcodin-indeholdende lægemidler var på tidspunktet for revurderingen trukket tilbage fra markederne i Sverige (i 1980'erne) og Norge (i 2007). Der blev i 2009 offentliggjort en undersøgelse, der tydede på, at en reduktion i anvendelsen af pholcodin i disse lande var associeret med en reduktion i rapporter om anafylaktiske reaktioner over for neuromuskulære blokkere. Neuromuskulære blokkere anvendes i forbindelse med akutte hospitalsprocedurer til forebyggelse af spontane muskelbevægelser/reflekser under operation. Andre publikationer i 2010 og 2011 fra samme forfattere understøttede hypotesen om, at anvendelsen af pholcodin kan øge sandsynligheden for, at patienter



får en anafylaktisk reaktion, hvis de eksponeres for neuromuskulære blokkere. Spontant indberettede data fra Frankrig viser også en 25 % stigning i anafylaktiske reaktioner over for neuromuskulære blokkere koinciderende med en 9 % stigning ved anvendelse af pholcodin.

Den franske lægemiddelstyrelse har som følge heraf ændret ordineringsstatus for disse lægemidler i Frankrig fra håndkøbsmedicin til udelukkende receptpligtig medicin, og har bedt CHMP om at gennemføre en fuld vurdering af benefit/risk-forholdet for pholcodin og fremkomme med en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for pholcodin-indeholdende produkter bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagetrækkes i hele EU.

Hvilke data har CHMP revurderet?

CHMP revurderede alle foreliggende data om virkningen af pholcodin som hostemiddel. For at vurdere dets sikkerhed gennemgik udvalget resultaterne af prækliniske og kliniske undersøgelser, data fra efter markedsføring, epidemiologiske undersøgelser og data fra offentliggjorte kilder. Der blev også nedsat en gruppe eksperter inden for immunologi og anæstesi, der fremsatte anbefalinger.

Hvad er CHMP's konklusioner?

CHMP bemærkede, at der med hensyn til fordelene ved pholcodin foreligger en stor datasamling, der påviser effekten af opioider til behandling af uproduktiv hoste, og at pholcodin har været anvendt i flere årtier. Og hvad angår pholcodins sikkerhed, er størstedelen af de bivirkninger, der blev indberettet ved pholcodin, de bivirkninger, der almindeligvis optræder ved opioidlægemidler.

Hypotesen om, at anvendelse af pholcodin kan udløse anafylaktiske reaktioner over for neuromuskulære blokkere, bygger på, at kroppen danner antistoffer mod pholcodin, hvilket senere udløser reaktioner over for neuromuskulære blokkere ('krydsallergi'). CHMP's overvejelser er, at selvom dette biologisk er muligt, er de foreliggende data ikke overbevisende og stemmer ikke altid overens. Udvalget bemærkede, at undersøgelsen i Sverige og Norge fokuserede på ændringer i indberetningshyppigheden af bivirkninger som følge af neuromuskulære blokkere efter tilbagetrækningen af disse lægemidler, uden klart at kunne bevise en kausal forbindelse i forhold til anvendelsen af pholcodin. Der er også blevet observeret krydssensibilisering i lande, hvor pholcodin ikke er markedsført, hvilket tyder på, at andre midler muligvis også udløser krydssensibilisering, og at de observerede ændringer i indberetningshyppigheden kan skyldes andre faktorer. CHMP konkluderede derfor, at de foreliggende beviser ikke understøtter konklusionen om, at anvendelsen af pholcodin-indeholdende lægemidler udgør en risiko for udvikling af anafylaktiske reaktioner over for neuromuskulære blokkere. Udvalget anbefalede ikke desto mindre, at der bør gennemføres en ny efter markedsføringsundersøgelse, der undersøger muligheden for en forbindelse mellem pholcodin og anafylaktiske reaktioner over for neuromuskulære blokkere.

På baggrund af vurderingen af de nu foreliggende data og den videnskabelige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved lægemidler indeholdende pholcodin fortsat opvejer risiciene, og anbefalede derfor opretholdelse af alle markedsføringstilladelser for disse lægemidler.

Hvad er anbefalingerne til patienter og plejepersonale?

- Patienter og plejepersonale indskræpes, at fordelene ved pholcodin fortsat opvejer risiciene ved behandling af uproduktiv hoste. Der er ikke identificeret nye risici ved pholcodin.
- Patienter, der tager lægemidler indeholdende pholcodin, kan fortsat gøre dette og bør kontakte deres læge eller apotek, hvis de har spørgsmål til deres behandling.

Europa-Kommissionen offentliggjorde afgørelsen den 17. februar 2012.