

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Pholcodin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Kumulativ wurden 9 Fälle von Missbrauch, einschließlich 7 tödlicher Überdosierungen, identifiziert. Die Umstände der Vergiftung mit Pholcodin wurden nicht mitgeteilt, und ein möglicher Missbrauch oder eine potenzielle Abhängigkeit von Pholcodin kann nicht eindeutig festgestellt werden. Substanzmissbrauch in der Anamnese bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden in mehreren Fällen einer tödlichen Überdosierung kann jedoch auf einen potenziellen Missbrauch von Pholcodin bei diesen Patienten hindeuten. Darüber hinaus scheinen in zwei Fällen, über die in einem veröffentlichten Artikel berichtet wurde, die Konzentrationen von Pholcodin im Haar auf eine wiederholte und zunehmende Anwendung von Pholcodin in den Monaten vor dem Tod in diesen Fällen hinzuweisen, was den Schluss auf einen Missbrauch von Pholcodin zulassen kann. Angesichts der verfügbaren Daten zum Drogenmissbrauch aus der Literatur und aus Spontanberichten ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Pholcodin und Drogenmissbrauch nicht ausgeschlossen werden kann. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen pholcodinhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts in der Fachliteratur verfügbarer Daten zu dem/den Risiko(en) einer IgE-Sensibilisierung und der sich daraus ergebenden Kreuzsensitivität gegenüber neuromuskulären Blockierungsmitteln (NMBAs) ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Pholcodin und Kreuzreaktivität mit NMBAs nicht ausgeschlossen werden kann. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen pholcodinhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pholcodin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Pholcodin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollte(n). Sofern weitere Arzneimittel, die Pholcodin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Pholcodin ist ein Opioid und eine Abhängigkeit wird bei der Stoffklasse der Opioiden beobachtet.

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Zwischen Pholcodin und NMBA (neuromuskuläre Blockierungsmittel) wurde über Kreuzreaktivität berichtet, die zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) führte. Ein genauer Risikozeitraum zwischen den Expositionen gegenüber Pholcodin und NMBA wurde nicht ermittelt. Ärzte sollten sich dieses Potenzials bewusst sein, wenn Sie in Zukunft Anästhesieverfahren mit NMBA durchführen.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Konsultieren Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X einen Arzt, wenn Sie eine Vorgeschichte von Drogenmissbrauch haben; Pholcodin ist ein Opioid und eine Abhängigkeit wird bei Opioiden generell beobachtet.

Bei Patienten, die zuvor Pholcodin <eingenommen> <angewendet> haben, wurden Fälle von Kreuzreaktionen mit Arzneimitteln berichtet, die als Muskelrelaxanzien bezeichnet werden und während der Narkose angewandt werden, was zu schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) führte. Falls Sie sich zu irgendeinem Zeitpunkt einer Narkose unterziehen müssen (z. B. bei einer Operation), informieren Sie Ihrem Anästhesisten (Narkosearzt), dass Sie in der Vergangenheit Pholcodin <eingenommen> <angewendet> haben.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. 03. 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12. 05. 2022