



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Fragen und Antworten zur Überprüfung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Pholcodin enthalten

Ergebnis eines Verfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der aktuellen Fassung

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pholcodin durchgeführt, nachdem Bedenken geäußert worden waren, dass dessen Anwendung die Gefahr bergen könne, bei Menschen anaphylaktische (schwere allergische) Reaktionen auf neuromuskuläre Blocker auszulösen, die während einer Operation eingesetzt werden. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass das Risiko durch die vorliegenden Daten nicht hinreichend nachgewiesen werden konnte und der Nutzen von Pholcodin nach wie vor gegenüber den Risiken überwiegt. Daher empfahl er, alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Pholcodin enthaltenden Arzneimitteln in der gesamten Europäischen Union (EU) aufrechtzuerhalten.

Was ist Pholcodin?

Pholcodin ist ein Opioid-Arzneimittel, das zur Behandlung von unproduktivem (trockenem) Husten bei Kindern und Erwachsenen angewendet wird. Es wirkt direkt im Gehirn, indem es den Hustenreflex durch eine Reduzierung der Nervensignale unterdrückt, die zu den am Husten beteiligten Muskeln gesendet werden.

Pholcodin wird seit den 1950er Jahren als Antitussivum angewendet. Pholcodin enthaltende Arzneimittel sind derzeit in der EU in Belgien, Frankreich, Irland, Litauen, Luxemburg, Malta, Slowenien, Spanien und im Vereinigten Königreich entweder als verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zugelassen. Sie sind in Form von Sirupen, Lösungen zum Einnehmen, Zäpfchen, Tabletten und Kapseln unter verschiedenen Handelsnamen und als Generika erhältlich.

Warum wurde Pholcodin überprüft?

Zum Zeitpunkt der Überprüfung waren Pholcodin enthaltende Arzneimittel bereits in Schweden (in den 1980er Jahren) und in Norwegen (2007) vom Markt genommen worden. Im Jahr 2009 wurde eine



Studie veröffentlicht, die auf einen Zusammenhang zwischen der Reduzierung des Pholcodin-Konsums in diesen Ländern und einem Rückgang von Berichten über anaphylaktische Reaktionen auf neuromuskuläre Blocker (NMBA) hinwies. NMBA werden in Krankenhäusern in Notfallverfahren eingesetzt, um spontane Muskelbewegungen während einer Operation zu unterbinden. Weitere Veröffentlichungen derselben Autoren in den Jahren 2010 und 2011 stützten die Hypothese, dass die Anwendung von Pholcodin die Wahrscheinlichkeit einer anaphylaktischen Reaktion bei Patienten erhöhen könne, wenn diese gegenüber NMBA exponiert werden. In Frankreich deuteten Daten aus Spontanberichten zudem auf eine Zunahme von anaphylaktischen Reaktionen auf NMBA um 25 % hin, die mit einer Zunahme um 9 % der Anwendung von Pholcodin kongruierte.

Demzufolge änderte die französische Arzneimittel-Zulassungsbehörde den Verschreibungsstatus für diese Arzneimittel in Frankreich von nicht verschreibungspflichtig auf ausschließlich verschreibungspflichtig und ersuchte den CHMP um eine vollständige Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Pholcodin und ein Gutachten zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Pholcodin enthaltenden Arzneimitteln in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP hat alle verfügbaren Daten über die Wirkungen von Pholcodin als Antitussivum überprüft. Zur Bewertung seiner Sicherheit hat der Ausschuss die Ergebnisse von präklinischen und klinischen Studien, Daten, die nach der Markteinführung erhoben wurden, epidemiologischen Studien und Daten aus der veröffentlichten Literatur überprüft. Es wurde zudem eine Gruppe von Sachverständigen aus den Bereichen Immunologie und Anästhesie zur Beratung einberufen.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Im Hinblick auf den Nutzen von Pholcodin stellte der CHMP fest, dass umfangreiches Datenmaterial vorliegt, mit dem die Wirksamkeit von Opioiden bei der Behandlung von unproduktivem Husten aufgezeigt wird, und dass Pholcodin seit mehreren Jahrzehnten angewendet wird. Im Hinblick auf die Sicherheit von Pholcodin handelt es sich bei der Mehrheit der Nebenwirkungen um solche, die bei Opioid-Arzneimitteln gewöhnlich zu beobachten sind.

Die Hypothese, die Anwendung von Pholcodin könne anaphylaktische Reaktionen auf NMBA auslösen, stützt sich darauf, dass der Körper gegen Pholcodin Antikörper bildet, die schließlich Reaktionen auf NMBA auslösen können („Kreuzsensibilisierung“). Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass dies zwar biologisch plausibel ist, die verfügbaren Daten aber nicht aussagekräftig und nicht vollkommen übereinstimmend sind. Der Ausschuss stellte fest, dass die Studie in Schweden und Norwegen nach der Marktrücknahme dieser Arzneimittel auf die veränderte Zahl der Berichte über Nebenwirkungen von NMBA blickte, ohne einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Pholcodin überzeugend nachzuweisen. Kreuzsensibilisierungen wurden auch in Ländern beobachtet, in denen Pholcodin nicht in Verkehr ist, was darauf hindeutet, dass eine Kreuzsensibilisierung auch durch andere Substanzen ausgelöst werden kann und die beobachteten Veränderungen der Berichtszahlen auch auf anderen Faktoren beruhen können. Daher gelangte der CHMP zu dem Standpunkt, dass die Schlussfolgerung, wonach die Anwendung von Pholcodin enthaltenden Arzneimitteln ein Risiko für die Auslösung anaphylaktischer Reaktionen auf NMBA darstellt, durch die vorliegenden Daten nicht untermauert werden konnte. Der Ausschuss empfahl allerdings, eine neue Studie nach der Markteinführung durchzuführen, mit der die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Pholcodin und anaphylaktischen Reaktionen auf NMBA untersucht werden soll.

Auf der Grundlage der Beurteilung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Pholcodin enthaltenden Arzneimitteln nach wie vor gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl daher, alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechtzuerhalten.

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten und Fachkräfte im Gesundheitswesen?

- Die Patienten und Fachkräfte im Gesundheitswesen werden daran erinnert, dass der Nutzen von Pholcodin bei der Behandlung von unproduktivem Husten weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt. Im Zusammenhang mit Pholcodin sind keine neuen Risiken festgestellt worden.
- Patienten, die Pholcodin enthaltende Arzneimittel einnehmen, können die Einnahme auch weiterhin fortsetzen und sollten sich bei eventuellen Fragen zu ihrer Behandlung an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 17 Februar 2012.