



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 februari 2012
EMA/890819/2011 Herz.1
EMA/H/A-31/1292

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van de vergunningen voor het in de handel brengen van folcodine bevattende geneesmiddelen

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van folcodine afgerond na bedenkingen dat mensen bij gebruik ervan mogelijk een verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van anafylactische (ernstige allergische) reacties op tijdens een operatie gebruikte neuromusculaire blokkers. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat het bestaande bewijs voor het risico zwak is en dat de voordelen van folcodine nog steeds groter zijn dan de risico's ervan. Het Comité heeft daarom aanbevolen alle vergunningen voor het in de handel brengen van folcodine bevattende geneesmiddelen in de hele Europese Unie (EU) te handhaven.

Wat is folcodine?

Folcodine is een opioïd geneesmiddel (opiaat) dat wordt gebruikt voor de behandeling van niet-productieve (droge) hoest bij kinderen en volwassenen. Het middel werkt direct in op de hersenen, waar het de hoestreflex onderdrukt door de zenuwsignalen te verminderen die worden gezonden naar de spieren die bij het hoesten zijn betrokken.

Folcodine wordt al sinds de jaren vijftig als hoestonderdrukkend middel gebruikt. Folcodine bevattende geneesmiddelen zijn op dit moment goedgekeurd in de EU in België, Frankrijk, Ierland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Slovenië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk, en zijn daar al dan niet receptplichtig. Ze kunnen verkrijgbaar zijn in de vorm van siropen, orale oplossingen, zetpillen, tabletten en capsules onder diverse handelsnamen en als generieke geneesmiddelen.

Waarom werd folcodine beoordeeld?

Op het moment van de beoordeling waren folcodine bevattende geneesmiddelen uit de handel genomen in Zweden (in de jaren tachtig) en Noorwegen (in 2007). In 2009 werd een onderzoek gepubliceerd dat erop wees dat de afname van het gebruik van folcodine in deze landen gepaard ging met een afname van het aantal meldingen van anafylactische reacties op neuromusculaire blokkers



(NMB's). NMB's worden gebruikt bij ziekenhuisprocedures in spoedeisende situaties ter voorkoming van spontane spierbewegingen tijdens een operatie. Andere publicaties in 2010 en 2011 van dezelfde auteurs ondersteunden de hypothese dat het gebruik van folcodine de kans kan verhogen dat patiënten een anafylactische reactie krijgen bij blootstelling aan een NMB. In Frankrijk duiden gegevens van spontane meldingen ook op een toename van anafylactische reacties op NMB's met 25%, die samenvalt met een toename van het gebruik van folcodine met 9%.

De Franse regelgevende instantie voor geneesmiddelen wijzigde daarom de receptstatus voor deze geneesmiddelen in Frankrijk van niet-receptplichtig in receptplichtig, en verzocht het CHMP een volledige beoordeling uit te voeren van de baten/risicoverhouding van folcodine en advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunningen voor folcodine bevattende geneesmiddelen in de hele EU moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Welke gegevens heeft het CHMP beoordeeld?

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare gegevens over de werking van folcodine als hoestonderdrukkend middel. Ter beoordeling van de veiligheid ervan beoordeelde het Comité de resultaten van preklinische en klinische onderzoeken, post-marketing gegevens, epidemiologische onderzoeken en gegevens uit de gepubliceerde literatuur. Bovendien werd een groep van deskundigen op het gebied van immunologie en anesthesie bijeengeroepen om hierover te adviseren.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Wat betreft de voordelen van folcodine merkte het CHMP op dat er zeer veel gegevens zijn waaruit de werkzaamheid van opioïden blijkt bij de behandeling van niet-productieve hoest en dat folcodine al tientallen jaren in gebruik is. Wat betreft de veiligheid van folcodine: de gemelde bijwerkingen van folcodine zijn grotendeels gelijk aan de bijwerkingen die vaak worden waargenomen bij opioïde geneesmiddelen.

De hypothese dat het gebruik van folcodine anafylactische reacties op NMB's zou kunnen opwekken is gebaseerd op het feit dat het lichaam antilichamen tegen folcodine aanmaakt, die uiteindelijk reacties op NMB's opwekken ('kruissensibilisatie'). Het CHMP was van oordeel dat, hoewel dit biologisch aannemelijk is, de beschikbare gegevens zwak en niet geheel consistent zijn. Het Comité merkte op dat in het onderzoek in Zweden en Noorwegen is gekeken naar veranderingen in meldingspercentages van bijwerkingen op NMB's na de terugtrekking van deze geneesmiddelen zonder dat daarbij overtuigend een oorzakelijk verband met het gebruik van folcodine werd vastgesteld. Kruissensibilisatie is ook waargenomen in landen waar folcodine niet in de handel is, wat erop duidt dat andere stoffen ook kruissensibilisatie kunnen opwekken en dat de waargenomen veranderingen in meldingspercentages kunnen worden verklaard door andere factoren. Het CHMP concludeerde daarom dat het bestaande bewijs niet de conclusie ondersteunt dat het gebruik van folcodine bevattende geneesmiddelen een risico op de ontwikkeling van anafylactische reacties op NMB's met zich meebrengt. Niettemin heeft het Comité geadviseerd een nieuw post-marketing onderzoek uit te voeren naar de mogelijkheid van een verband tussen folcodine en anafylactische reacties op NMB's.

Op grond van de beoordeling van de op dat moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité concludeerde het CHMP dat de voordelen van folcodine bevattende geneesmiddelen nog steeds groter zijn dan de risico's ervan. Het CHMP adviseerde daarom alle handelsvergunningen voor deze geneesmiddelen te handhaven.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg?

- Patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden eraan herinnerd dat de voordelen van folcodine nog steeds groter zijn dan de risico's ervan voor de behandeling van niet-productieve hoest. Er zijn met betrekking tot folcodine geen nieuwe risico's vastgesteld.
- Patiënten die folcodine bevattende geneesmiddelen gebruiken, kunnen dit blijven doen, en moeten contact opnemen met hun arts of apotheker als zij vragen hebben over hun behandeling.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 17 februari 2012 gepubliceerd.