

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за запазването на разрешенията за  
употреба, представени от ЕМА**

## Научни заключения

### Общо резюме на научната оценка за продуктите, съдържащи фолкодин (вж. приложение I)

#### Основна информация

Фолкодин представлява опиат с централно противокашлично действие, използван за лечение на кашлица и симптоми на настинка при деца и възрастни. Първите клинични проучвания на ефикасността му като противокашлично средство датират от 1950 г. Фолкодин се предлага на пазара в Европейския съюз от десетилетия, като понастоящем има разрешения за употреба в Белгия, Ирландия, Испания, Литва, Люксембург, Малта, Обединеното кралство, Словения и Франция под формата на лекарства, отпускани както по лекарско предписание, така и без.

На 28 януари 2011 г. Франция задейства сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. От CHMP е поискано да даде становището си дали разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или отнети.

Опасенията на Френската агенция по лекарствата възникват от потенциалния риск от възможността фолкодин да доведе до IgE сензибилизация спрямо нервно-мускулни блокери (NMBA). Има публикации, които указват връзка между приема на фолкодин и кръстосана сензибилизация спрямо NMBA, водеща до анафилактични реакции по време на хирургични операции. Публикуваните данни се отнасят главно до Норвегия и Швеция, където фолкодин вече не се предлага на пазара. Във Франция данните от спонтанни съобщения показват нарастване с 25% на броя случаи на анафилактичен шок спрямо NMBA в периода 2008-2009 г. в сравнение с периода 2003-2004 г. Това съвпада с повишение от 9% на потреблението на съдържащи фолкодин продукти във Франция между двата периода. В резултат на това Френската агенция по лекарствата променя начина на отпускане на лекарствата, съдържащи фолкодин, на отпускане само по лекарско предписание и задейства сезирането.

#### Научно обсъждане

Съдържащи фолкодин продукти се използват широко в течение на няколко десетилетия, което позволява събирането на подходящи данни относно безопасността. Повечето нежелани събития, съобщени при клиничните изпитвания, в литературата и по време на опита след пускането на пазара, са стомашно-чревни и психични нарушения. Те са известни и често се съобщават при употребата на опиати. Наличните данни изглежда указват, че фолкодин е не по-малко безопасен от кодеин, като предимството му е, че няма същия потенциал за пристрастяване.

През последните години наблюденията в Норвегия карат един екип изследователи да повдигне въпроса относно вероятността голямото потребление на противокашлични смеси в тези държави да е свързано с повишено разпространение на IgE антитела срещу фолкодин, морфин и суксаметоний и в крайна сметка – с по-висока заболяемост от медирирани от IgE анафилактични реакции спрямо NMBA<sup>1,2</sup>. Въз основа на имунологични анализи за определяне на разпространението на антителата срещу тези вещества сред различни популации и честотите на съобщаване на свързана с NMBA анафилаксия по време на анестезия изследователите заключават, че изтеглянето на фолкодин от пазара в Норвегия в рамките на 1-2 години значително понижава нивата на IgE и IgE антителата срещу фолкодин, а в рамките на 3 години – честотата на предполагаема анафилаксия към NMBA. Данните от Швеция, където фолкодин не се предлага на пазара от 80-те години на миналия век, показват, че както и в Норвегия нивото на IgE сензибилизация спрямо фолкодин се понижава с времето, успоредно с понижаване на броя случаи на свързана с NMBA анафилаксия<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 498-502.

<sup>2</sup> Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitisation to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955-960.

<sup>3</sup> Johansson SGO and al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-821.

Данните в подкрепа на това произтичат от екологични проучвания, проведени от един изследователски екип, разчитащ на спонтанно съобщени нежелани реакции към NMBA. Макар данните от Швеция и Норвегия да изглеждат съпоставими, наблюденията може да се обясняват от други фактори. През последните години Норвежката мрежа за анафилаксия по време на обща анестезия, която събира тези съобщения, се популяризира по-слабо и затова е възможно наблюдаваният спад в съобщаването да не отразява действително по-рядка проява. Отбелязва се също, че въпреки по-малкия брой съобщения за анафилаксия от изтеглянето на фолкодин насам, в Норвегия тежестта на съобщените реакции не се е променила. Реакциите от клас II и III все още съставляват повечето съобщени случаи, както докато фолкодин все още се е предлагал на пазара.

Липсата на съобщение за медирана от IgE анафилактична реакция към NMBA в Швеция от 1990 г. насам повдига допълнителни въпроси относно надеждността на данните, тъй като се очаква NMBA да предизвикват анафилактични реакции, независимо от употребата на фолкодин, а данните от Швеция изглежда не отразяват тази очаквана фоновата честота.

В държавите с по-малко население, като например Норвегия (4,8 милиона) и Швеция (9,3 милиона), при обясняването на находките може да играят роля странични фактори, като промяна в анестетичните процедури, вида на продуктите, използвани при анестезия, и общата употреба на NMBA.

Дори да се приеме, че има някаква биологична правдоподобност за сензибилизацията спрямо фолкодин и че спонтанно съобщените случаи отразяват действителното разпространение на анафилактичните реакции по време на хирургични операции, множество други средства може да са отговорни за това. Ако други вещества, съдържащи четвъртични амониеви йони, действително имат способността да предизвикват кръстосана сензибилизация спрямо NMBA и ако те се срещат в редица домакински продукти, специфичността на IgE срещу фолкодин трябва да бъде поставена под въпрос. Това би могло да обясни защо данните от държави като САЩ и Нидерландия не се вметват в хипотезата за фолкодин. В тях той не се предлага на пазара и все пак разпространението на IgE срещу фолкодин и морфин е високо. В крайна сметка, дори разпространението на сензибилизацията да е високо, клиничното значение на тези находки е съмнително.

Друг въпрос, който трябва да бъде разгледан, е, че анафилактичните реакции към самия фолкодин изглежда са редки. Описани са много малко случаи при употребата на вещество, което се използва широко от десетилетия и дори се отпуска без лекарско предписание в някои държави.

CHMP се консултира със специална експертна група, съставена главно от имунологи и анестезиолози, за мнение по този въпрос. В групата възникват разногласия относно доказателствената стойност на данните за връзка между експозицията на фолкодин и алергичните реакции към NMBA, въпреки че се постига съгласие, че това е въпрос, налагащ допълнително проучване.

Повечето експерти считат, че макар сензибилизацията спрямо фолкодин и развитието на алергични реакции към NMBA да са възможни, наличните данни не са убедителни, главно поради несъответствия и методическо изкривяване. В подкрепа на това становище някои експерти посочват данните от САЩ, показващи наличие на сензибилизация дори в отсъствието на прием на фолкодин, което подкрепя гледището, че други вещества са способни да предизвикат този вид кръстосана сензибилизация. Други експерти изразяват съмнения относно специфичността на тестовете, използвани от норвежкия изследователски екип за установяване на IgE сензибилизацията спрямо фолкодин, посочват липсата на строг критерий за включване на анафилаксията в изследванията (т.е. допускат се случаи със спонтанно възстановяване или „лека“ проява), а също и използването на спонтанно съобщени нежелани събития за определяне на честотата на свързаната с NMBA анафилаксия. Изразени са различни мнения относно доказателствената стойност на епидемиологичните данни,

основаващи се на шведския и норвежкия опит и квазиексперимента, произтекъл от спирането на употребата на лекарството в двете държави по различно време, и биологичната правдоподобност на хипотезата.

Експертите също считат, че решението да бъде използван NMBA се основава на клиничната нужда и не може да бъде избегнато, независимо от анамнезата за употреба на фолкодин. Затова понастоящем преди анестезия не се извършва проучване на експозицията на фолкодин и това вероятно би бил сложен процес, тъй като повечето пациенти няма да знаят или няма да си спомнят, че са го приемали. В реалните условия, когато специалистите не са в състояние да вземат предвид този фактор в клиничната практика, проучването на експозицията на фолкодин при отделните пациенти преди анестезия не се счита за полезно, тъй като няма да промени анестетичната практика.

Има много публикации, които демонстрират наличието на централнодействащи подтискащи кашлицата свойства на опиатите, като специално фолкодин се използва при това показание от 50-те години на миналия век насам. Тъй като е стар продукт, методиката, използвана при повечето проучвания на ефикасността му, се счита за недостатъчно добра по модерните стандарти. Повечето проучвания не са добре контролирани, било с активно вещество или плацебо, като някои са проведени с комбинирани продукти, което затруднява изолирането и измерването на ефикасността на отделния компонент фолкодин. Не е проведено проучване на дългосрочните ефекти на фолкодин. Независимо от това, наличните данни са съпоставими и подкрепят ефикасността на фолкодин при лечението на остра суха кашлица.

Най-скорошното проучване, проведено от Zambon и публикувано през 2006 г., сравнява фолкодин с декстрометорфан при рандомизиран и слеп план и показва, че те имат сходна ефикасност за намаляване на дневната и нощната честота на кашлица при възрастни пациенти, страдащи от остра суха кашлица. То има ограничения, като например липсата на контролна група, приемала плацебо, и непотвърденото и субективно естество на резултатите (честота и интензивност на кашлицата), но ефект се наблюдава на много ранен етап от лечението. Резултатите подкрепят ефикасността на фолкодин при лечението на остра суха кашлица.

#### *Заключения и препоръки*

Предвид гореизложеното CHMP заключава, че данните за връзка между фолкодин и свързаната с NMBA анафилаксия са косвени, не са напълно съпоставими и не подкрепят заключението, че има значителен риск от кръстосана сензибилизация спрямо NMBA и последващо развитие на анафилаксия по време на хирургични операции. Трябва да бъдат получени допълнителни данни за изясняване на вероятната връзка между употребата на фолкодин и свързаната с NMBA анафилаксия.

Затова Комитетът заключава, че въз основа на наличната понастоящем информация ползите от фолкодин при лечението на суха кашлица са по-големи от рисковете и че съотношението полза/риск на съдържащите фолкодин продукти при лечението на суха кашлица е положително при нормални условия на употреба. Ето защо препоръчва запазване на разрешението за употреба на тези продукти.

Независимо от това Комитетът счита, че вероятната връзка между употребата на фолкодин и свързаната с NMBA анафилаксия трябва да бъде допълнително проучена. За тази цел притежателят на разрешението за употреба следва да проведе проучване случай-контрола, както е описано в приложение III към настоящото становище. Проектопротоколът на проучването трябва да бъде подаден до CHMP в рамките на 3 месеца от решението на Комисията.

Като има предвид, че в рамките на настоящата процедура:

- CHMP вече оцени наличните доказателства от държавите-членки по темата и по време на оценката имаше възможност да идентифицира недостатъците им
  - Предварителните предложения за протокол на проучването, представени от различни притежатели на разрешение за употреба, вече са разгледани от CHMP по време на настоящата процедура по сезиране.
- Комитетът намира за важно да координира преразглеждането на протокола за проучване случай-контрола, за да се гарантира, че проучванията са годни да генерират необходимите данни, за да се оцени вероятната връзка между употребата на фолкодин и свързаните с NMBA анафилактични реакции.

## **Основания за запазването на разрешенията за употреба**

Комитетът преглежда наличните данни относно безопасността и ефикасността на фолкодин, особено тези в подкрепа на връзка между употребата на фолкодин и развитието на свързана с NMBA анафилаксия.

Комитетът счита, че данните за връзка между употребата на фолкодин и развитието на свързана с NMBA анафилаксия са косвени, не са напълно съпоставими и следователно не подкрепят заключението, че има значителен риск от кръстосана сензибилизация спрямо NMBA и последващо развитие на анафилаксия по време на хирургични операции.

Комитетът счита и че данните от клиничните изпитвания и широката употреба след пускането на пазара демонстрират ефикасността на фолкодин при лечението на суха кашлица.

Затова Комитетът заключава, че въз основа на наличната понастоящем информация съотношението полза/риск на съдържащите фолкодин продукти при лечението на суха кашлица е положително при нормални условия на употреба.

Комитетът препоръчва запазването на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в приложение I.

Условията, засягащи разрешенията за употреба, са изложени в приложение III.