

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění zachování rozhodnutí o registraci
předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA)**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků obsahujících folkodin (viz příloha I)

Podkladové informace

Folkodin je opiát s centrálním antitusickým účinkem, který se používá k léčbě kašle a příznaků nachlazení u dětí a dospělých. První klinické studie účinnosti folkodinu jako antitusika byly provedeny v roce 1950. Folkodin je na trhu v Evropské unii k dispozici již desítky let a v současné době je folkodin, který je buď vázán na lékařský předpis, nebo je volně prodejný, uděleno rozhodnutí o registraci v Belgii, Francii, Irsku, Litvě, Lucembursku, Maltě, Slovinsku, Spojeném království a Španělsku.

Dne 28. ledna 2011 iniciovala Francie předložení záležitosti k posouzení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byl požádán o vydání stanoviska, zda rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující folkodin má být zachováno, změněno, pozastaveno nebo staženo.

Obavy francouzské agentury pro léčivé přípravky vycházejí z možného rizika, že folkodin může vést k IgE-přecitlivělosti na přípravky vyvolávající neuromuskulární blokaci (NMBA). Vyšly publikace, které dokládají souvislost mezi užíváním folkodinu a zkříženou přecitlivělostí na neuromuskulární blokátory vedoucí k anafylaktickým reakcím během operace. Zveřejněná data se vztahují především k Norsku a Švédsku, kde již není folkodin na trhu k dispozici. Z dat ze spontánních hlášení ve Francii vyplývá 25% zvýšení počtu anafylaktických šoků na neuromuskulární blokátory v období 2008/2009 ve srovnání s obdobím 2003/2004. To odpovídá 9% zvýšení spotřeby léčivých přípravků obsahujících folkodin ve Francii v době mezi těmito dvěma obdobími. V důsledku toho změnila francouzská agentura pro léčivé přípravky status léčivých přípravků obsahujících folkodin tak, aby byl jejich výdej vázán na lékařský předpis, a zahájila tento postup.

Vědecká diskuse

V průběhu posledních desetiletí byla zaznamenána rozsáhlá míra používání léčivých přípravků obsahujících folkodin, což umožnilo sběr relevantních dat týkajících se bezpečnosti. Většina nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích, literatuře a během sledování po uvedení přípravku na trh jsou gastrointestinální a psychiatrické poruchy, což jsou známé nežádoucí účinky běžně hlášené v souvislosti s užíváním opiátů. Dostupné údaje prokázaly, že folkodin je minimálně stejně bezpečný jako kodein, ale jeho výhoda spočívá v tom, že není stejně návykový.

V posledních letech v Norsku upozornil jeden tým výzkumných pracovníků na základě pozorování na možnost, že vysoká spotřeba léčivých směsí proti kašli v těchto zemích byla spojena se zvýšenou prevalencí IgE protilátek proti folkodinu, morfinu a suxamethoni a následně rovněž s vyšší incidencí anafylaktických reakcí na NMBA zprostředkovaných IgE.^{1,2} Na základě imunologických analýz stanovujících prevalenci protilátek proti těmto léčivým látkám v různých populacích a počtu hlášení anafylaxe v souvislosti s užíváním NMBA během anestezie dospěli výzkumní pracovníci k závěru, že stažení folkodinu z trhu v Norsku významně snížilo za 1–2 roky hladiny IgE a IgE protilátek proti folkodinu a během 3 let frekvenci anafylaxe v souvislosti s NMBA. Údaje ze Švédska, kde nebyl folkodin na trhu k dispozici od 80. let, a údaje z Norska naznačují, že míra IgE-přecitlivělosti na folkodin se postupem doby nesnižovala paralelně se snižováním počtu případů anafylaxe v souvislosti s NMBA.³ Důkazy na podporu této skutečnosti vyplývají z ekologických studií provedených jediným týmem výzkumníků, kteří vyhodnocovali pouze spontánně hlášené nežádoucí reakce na NMBA. Ačkoliv se údaje ze Švédska a Norska zdají být

¹ Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. (Národní spotřeba folkodinu a prevalence IgE přecitlivělosti; multicentrická studie.) *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 498-502.

² 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. (IgE-přecitlivělost na folkodin potlačující kašel a důsledky jeho stažení z norského trhu.) *Allergy* 2011; 66: 955–960.

³ Johansson SGO and al. Pholcodine caused anaphylaxis 30 years ago. (Folkodin před 30 lety vyvolal anafylaxi ve Švédsku.) *Allergy* 2009; 64: 820-821.

konzistentní, lze výsledky pozorování objasnit dalšími faktory. V posledních letech norská síť pro anafylaxi během celkové anestezie, která shromažďuje tyto zprávy, podléhala méně intenzivní propagaci, a proto je možné, že pozorovaný pokles hlášení neodráží skutečné snížení výskytu. V Norsku byla rovněž zaznamenána skutečnost, že i přes nižší počet zpráv o anafylaxi od stažení folkodinu se závažnost hlášených reakcí nezměnila. Reakce II. a III. třídy stále představují většinu hlášených případů stejně jako v období, kdy byl folkodin k dispozici na trhu.

Neexistence jakéhokoli hlášení anafylaktických reakcí na NMBA zprostředkovaných IgE ve Švédsku od roku 1990 vyvolává další otázky ohledně spolehlivosti údajů především proto, že bez ohledu na užívání folkodinu se stále předpokládá, že NMBA vyvolávají anafylaktické reakce a švédské údaje nezohledňují tento předpokládaný základní výskyt.

V zemích s malou populací, jako je Norsko (4,8 milionu) a Švédsko (9,3 milionu), by nejednoznačné faktory, jako je změna anesteziologických postupů, druhu přípravků používaných v anestezii a celkové používání NMBA, mohly hrát roli v objasnění těchto nálezů.

I za předpokladu biologické pravděpodobnosti přecitlivělosti na folkodin a za předpokladu, že spontánně hlášené případy odrážejí skutečnou prevalenci anafylaktických reakcí během operace, může anafylaktické reakce vyvolávat rovněž široké spektrum jiných látek. Pokud mají ostatní látky obsahující čtyřmocné amonné ionty skutečně schopnost navodit zkříženou přecitlivělost na NMBA a pokud lze takové látky nalézt v mnoha výrobcích pro domácnost, je nutné specifitu IgE na folkodin zpochybnit. To může vysvětlit důvod, proč údaje ze zemí jako USA nebo Nizozemsko neodpovídají hypotéze o folkodinu: v těchto zemích není folkodin na trhu k dispozici a prevalence IgE na folkodin a morfin je stále vysoká. I přes vysokou prevalenci přecitlivělosti je klinická relevantnost těchto zjištění sporná.

Další otázkou k posouzení je skutečnost, že anafylaktické reakce na samotný folkodin jsou vzácné. V souvislosti s látkou, která je široce používána po desetiletí a která je v některých zemích k dispozici dokonce bez lékařského předpisu, bylo hlášeno velmi málo případů.

O předložení doporučení výboru CHMP ohledně této záležitosti byla požádána ad-hoc ustavená expertní skupina složená především z imunologů a anesteziologů. Skupina měla odlišné názory na sílu důkazů souvislosti mezi expozicí folkodinu a alergickými reakcemi na NMBA, ale shodla se na tom, že se jedná o záležitost vyžadující další zkoumání.

Většina odborníků zastávala názor, že ačkoliv jsou přecitlivělost na folkodin a rozvoj alergických reakcí na NMBA možné, jsou dostupné důkazy nedostatečně průkazné především vzhledem k nesrovnalostem a metodologickým zkreslením. Na podporu tohoto stanoviska se někteří odborníci odvolali na údaje z USA, které ukazují na přecitlivělost i bez užívání folkodinu, což posiluje názor, že tento typ zkřížené přecitlivělosti spouští i jiné látky. Ostatní odborníci zpochybnili specifitu testů používaných norským výzkumným týmem pro zjištění IgE-přecitlivělosti na folkodin s odvoláním na nedostatek důsledných kritérií anafylaxe (tj. zařazení případů, u kterých došlo ke spontánnímu uzdravení nebo případů s mírnými projevy) pro zařazení během výzkumů a také na používání spontánně hlášených nežádoucích účinků ke stanovení incidence anafylaxe v souvislosti s NMBA. Na sílu epidemiologických důkazů byla na základě zkušeností ze Švédska a Norska, kvazi pokusu vyplývajícího z přerušení prodeje léku v těchto dvou zemích v různých časových obdobích a biologické pravděpodobnosti této hypotézy vyjádřena různá stanoviska.

Odborníci rovněž dospěli k závěru, že rozhodnutí o používání NMBA je založeno na klinické potřebě a nelze mu zabránit nehlédě na historii používání folkodinu. Zkoumání expozice folkodinu před anestezií v současné době neprobíhá a jednalo by se pravděpodobně o složitý postup vzhledem k tomu, že většina pacientů si buď není vědoma, nebo si nepamatuje užití tohoto přípravku. V reálných situacích, kdy nejsou odborníci schopni tento faktor zohlednit v klinické praxi, není zkoumání expozice folkodinu u jednotlivých pacientů před anestezií považováno za přínosné vzhledem k tomu, že nezmění anesteziologickou praxi.

K dispozici je velké množství literatury prokazující existenci centrálně působících vlastností opiátů na potlačení kašle. V této indikaci se zejména folkodin používá od 50. let. Vzhledem k tomu, že se jedná o starý přípravek, byla by metodologie používaná ve většině studií účinnosti folkodinu považována z hlediska moderních standardů za nedostatečnou. Většina studií nebyla adekvátně kontrolována buď účinnými přípravky, nebo placebem a některé byly provedeny s použitím kombinovaných přípravků, což ztěžuje oddělení a stanovení účinnosti folkodinu jako jedné ze složek. Nebyla provedena žádná studie dlouhodobých účinků folkodinu. Dostupné údaje jsou nicméně konzistentní a podporují účinnost folkodinu v rámci léčby akutního neproduktivního kašle.

V nejnovější randomizované a zaslepené studii, která byla provedena a zveřejněna v roce 2006, její autor Zambon porovnával folkodin a dextrometorfan a prokázal u obou podobnou účinnost při zmírňování frekvence kašle během dne a v noci u dospělých pacientů trpících akutním neproduktivním kašlem. Tato studie má jistá omezení – neexistence placebem kontrolovaného ramene studie a také neověřené a subjektivní výsledky (frekvence a intenzita kašle), avšak účinky byly zaznamenány již velmi brzy po začátku léčby. Výsledky podporují účinnost folkodinu v léčbě akutního neproduktivního kašle.

Závěr a doporučení

S ohledem na informace uvedené výše výbor CHMP rozhodl, že důkazy o souvislosti mezi užíváním folkodinu a rozvojem anafylaxe spojené s NMBA jsou nepřímé a vnitřně ne zcela konzistentní, a proto nepodporují závěr, že existuje riziko zkřížené přecitlivělosti na NMBA a následného rozvoje anafylaxe během operace. Je nutné získat další údaje za účelem objasnění možné souvislosti mezi folkodinem a rozvojem anafylaxe spojené s NMBA.

Výbor tedy na základě v současné době dostupných údajů dospěl k závěru, že přínosy folkodinu v rámci léčby neproduktivního kašle převyšují jeho rizika a že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících folkodin v rámci léčby neproduktivního kašle je za podmínek běžného užívání příznivý. Výbor proto doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující folkodin.

Výbor se nicméně shodl na tom, že možnou souvislosti mezi používáním folkodinu a anafylaxí spojenou s užíváním NMBA je třeba dále zkoumat. Za tímto účelem provedou držitelé rozhodnutí o registraci případovou kontrolovanou studii, jak je uvedeno v příloze III tohoto stanoviska. Tento návrh protokolu studie by měl být předložen výboru CHMP během 3 měsíců od vydání rozhodnutí Komise.

Vzhledem k tomu, že v rámci tohoto postupu:

- výbor CHMP již vyhodnotil důkazy, které doposud poskytly členské státy k tomuto tématu, a v průběhu hodnocení byl schopen odhalit jejich nedostatky,
 - předběžné návrhy protokolu studie, které předložili různí držitelé rozhodnutí o registraci, v průběhu tohoto postupu přezkoumání výbor CHMP již přezkoumal,
- považuje výbor za důležité koordinovat přezkoumání protokolu případové kontrolované studie, aby bylo zajištěno, že studie jsou upravené tak, aby se z nich získávala data požadovaná pro vyhodnocení případné souvislosti mezi používáním folkodinu a výskytem anafylaktických reakcí spojených s užíváním NMBA.

Zdůvodnění zachování rozhodnutí o registraci

Výbor přezkoumal dostupné informace o bezpečnosti a účinnosti folkodinu, a především pak údaje na podporu souvislosti mezi používáním folkodinu a rozvojem anafylaxe spojené s NMBA.

Výbor zastával názor, že důkazy o souvislosti mezi používáním folkodinu a rozvojem anafylaxe spojené s NMBA jsou nepřímé a vnitřně ne zcela konzistentní, a proto nepodporují závěr, že existuje riziko zkřížené přecitlivělosti na NMBA a následného rozvoje anafylaxe během operace.

Výbor rovněž zastával názor, že údaje z klinických studií a rozsáhlé používání léčiva po jeho uvedení na trh prokázaly účinnost folkodinu v rámci léčby neproduktivního kašle.

Výbor tedy na základě v současné době dostupných údajů dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících folkodin v rámci léčby neproduktivního kašle je za běžných podmínek použití příznivý.

Výbor CHMP proto doporučil zachování rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I.

Podmínky ovlivňující rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v Příloze III.