

Παράρτημα II

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για τη διατήρηση των αδειών
κυκλοφορίας που παρουσιάστηκαν από τον EMA**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη (βλ. παράρτημα Ι)

Βασικές Πληροφορίες-Ιστορικό

Η φολκοδίνη είναι ένα οπιούχο με κεντρική αντιβηχική δράση που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του βήχα και των συμπτωμάτων του κρυολογήματος σε παιδιά και ενήλικες. Οι πρώτες κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της φολκοδίνης ως αντιβηχικού παράγοντα χρονολογούνται από το 1950. Η φολκοδίνη κυκλοφορεί εδώ και δεκαετίες στην Ευρωπαϊκή Ένωση, με άδεια κυκλοφορίας αυτή τη στιγμή στο Βέλγιο, τη Γαλλία, την Ιρλανδία, τη Λιθουανία, το Λουξεμβούργο, τη Μάλτα, τη Σλοβενία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο, είτε ως φάρμακο που χορηγείται με ιατρική συνταγή είτε ως μη συνταγογραφούμενο φάρμακο.

Στις 28 Ιανουαρίου 2011, η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση κλήθηκε να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Οι ανησυχίες του Γαλλικού Οργανισμού Φαρμάκων προέκυψαν από τον δυνητικό κίνδυνο ότι η φολκοδίνη ενδέχεται να οδηγεί σε ευαισθητοποίηση της ανοσοσφαιρίνης IgE στους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού (NMBA). Έχουν δημοσιευθεί έρευνες που υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φολκοδίνης και της διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης σε παράγοντες NMBA, η οποία οδηγεί σε αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Τα δημοσιευμένα στοιχεία αναφέρονται κυρίως στη Νορβηγία και τη Σουηδία, χώρες στις οποίες η φολκοδίνη δεν κυκλοφορεί πλέον. Στη Γαλλία, τα στοιχεία αυθόρμητων αναφορών υποδηλώνουν αύξηση της τάξης του 25% στον αριθμό των αναφυλακτικών σοκ στους παράγοντες NMBA την περίοδο 2008-2009 σε σύγκριση με την περίοδο 2003-2004. Αυτό συμπίπτει με αύξηση στην κατανάλωση των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη στη Γαλλία της τάξης του 9% μεταξύ των δύο περιόδων. Κατά συνέπεια, ο Γαλλικός Οργανισμός Φαρμάκων τροποποίησε το καθεστώς συνταγογράφησης των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη σε φάρμακα που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή και κίνησε τη διαδικασία παραπομπής.

Επιστημονική συζήτηση

Η εκτεταμένη χρήση επί αρκετές δεκαετίες των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη έχει επιτρέψει τη συγκέντρωση σχετικών στοιχείων ασφαλείας. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται στις κλινικές μελέτες, τη βιβλιογραφία και την εμπειρία από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά είναι γαστρεντερικές και ψυχιατρικές διαταραχές, οι οποίες είναι γνωστά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρονται συχνά σε σχέση με τα οπιούχα. Τα υπάρχοντα στοιχεία φαίνεται να υποδεικνύουν ότι η φολκοδίνη είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλής με την κωδεΐνη, με το πλεονέκτημα ότι δεν έχει την ίδια πιθανότητα για εθισμό.

Πρόσφατα, παρατηρήσεις που έγιναν στη Νορβηγία οδήγησαν μια ομάδα ερευνητών να αυξήσει την πιθανότητα η υψηλή κατανάλωση σιροπιών για το βήχα σε αυτές τις χώρες να σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό αντισωμάτων IgE στη φολκοδίνη, τη μορφίνη και το σουξαμεθώνιο και τελικά σε υψηλότερο επιπολασμό αναφυλακτικών αντιδράσεων στους παράγοντες NMBA που προκύπτουν από την ανοσοσφαιρίνη IgE^{1,2}. Βάσει των ανοσολογικών αναλύσεων που καθορίζουν τον επιπολασμό των αντισωμάτων σε αυτές τις δραστικές ουσίες σε διαφορετικούς πληθυσμούς και των αναφερόμενων ποσοστών για αναφυλαξίες που σχετίζονται με παράγοντες NMBA κατά τη διάρκεια αναισθησίας, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απόσυρση της φολκοδίνης από την αγορά της Νορβηγίας μείωσε σημαντικά εντός 1-2 ετών τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgE και των αντισωμάτων της IgE στη φολκοδίνη και, εντός 3 ετών, τη συχνότητα των αναφυλαξιών για τις οποίες ήταν ύποπτοι παράγοντες NMBA. Τα στοιχεία από τη Σουηδία, όπου η φολκοδίνη κυκλοφορεί από τη δεκαετία του 1980, είναι ενδεικτικά, όπως και στη Νορβηγία, για το ότι το επίπεδο της

¹ Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *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. *Allergy* 2011; 66: 955-960.

ευαισθητοποίησης της IgE στη φολκοδίνη μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου παράλληλα με τη μείωση του αριθμού των περιπτώσεων αναφυλαξίας που σχετίζονται με παράγοντες NMBA³. Τα στοιχεία για την υποστήριξη των παραπάνω προέρχονται από οικολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από μία μόνο ερευνητική ομάδα, η οποία βασίστηκε στις αυθόρμητα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στους παράγοντες NMBA. Παρόλο που τα στοιχεία από τη Σουηδία και τη Νορβηγία φαίνονται να είναι συνεπή, οι παρατηρήσεις μπορούν να εξηγηθούν από άλλους παράγοντες. Πρόσφατα, το νορβηγικό δίκτυο για την αναφυλαξία υπό γενική αναισθησία, το οποίο συγκεντρώνει τις εν λόγω αναφορές τυγχάνει λιγότερο έντονης προβολής και επομένως είναι δυνατόν η παρατηρούμενη μείωση στις αναφορές να μην αντικατοπτρίζει στην πραγματικότητα χαμηλότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Να σημειωθεί, επίσης, ότι στη Νορβηγία, παρόλο που καταγράφεται μικρότερος αριθμός αναφορών αναφυλαξίας από τότε που αποσύρθηκε η φολκοδίνη, η σοβαρότητα των αντιδράσεων που αναφέρεται δεν έχει μεταβληθεί. Οι αντιδράσεις τάξης II και III αποτελούν ακόμη την πλειονότητα των αναφερόμενων περιπτώσεων, όπως και την εποχή που κυκλοφορούσε στην αγορά η φολκοδίνη.

Η απουσία οποιασδήποτε αναφοράς αναφυλακτικών αντιδράσεων στους παράγοντες NMBA που προκύπτουν από την ανοσοσφαιρίνη IgE στη Σουηδία από το 1990, εγείρει περαιτέρω ερωτήματα σχετικά με την αξιοπιστία των στοιχείων, καθώς, ανεξαρτήτως της χρήσης της φολκοδίνης, θα εξακολουθούσαν να αναμένονται αναφυλακτικές αντιδράσεις στους παράγοντες NMBA και τα σουηδικά στοιχεία δεν φαίνεται να αντικατοπτρίζουν αυτό το αναμενόμενο ποσοστό.

Σε χώρες με μικρό πληθυσμό όπως η Νορβηγία (4,8 εκατομμύρια) και η Σουηδία (9,3 εκατομμύρια), οι παράγοντες σύγχυσης, όπως μια μεταβολή στις αναισθητικές διαδικασίες, το είδος των προϊόντων που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία και η συνολική χρήση των παραγόντων NMBA, θα μπορούσαν να παίξουν κάποιο ρόλο στην επεξήγηση των ευρημάτων.

Ακόμη και αν υποθέσουμε ότι υπάρχει κάποια βιολογική αληθοφάνεια για την ευαισθητοποίηση στη φολκοδίνη και ότι οι αυθόρμητα αναφερόμενες περιπτώσεις αντικατοπτρίζουν τον πραγματικό επιπολασμό των αναφυλακτικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να είναι επίσης υπεύθυνοι. Εάν όντως άλλες ουσίες που περιέχουν ιόντα τεταρτοταγούς αμμωνίου έχουν την ικανότητα να προκαλούν διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση στους παράγοντες NMBA και εάν τέτοιες ουσίες μπορούν να βρεθούν σε πολυάριθμα προϊόντα οικιακής χρήσης, τότε η εξειδίκευση της ανοσοσφαιρίνης IgE στη φολκοδίνη πρέπει να αμφισβητηθεί. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει το λόγο για τον οποίο τα στοιχεία από χώρες όπως οι Η.Π.Α. ή η Ολλανδία δεν συνάδουν με την υπόθεση της φολκοδίνης: σε αυτές τις χώρες η φολκοδίνη δεν έχει άδεια κυκλοφορίας αλλά παρόλα αυτά ο επιπολασμός της ανοσοσφαιρίνης IgE στη φολκοδίνη και τη μορφίνη βρέθηκε υψηλός. Τέλος, ακόμη και αν ο επιπολασμός της ευαισθητοποίησης είναι υψηλός, η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων είναι αμφισβητήσιμη.

Ένα επιπλέον θέμα που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις στη φολκοδίνη φαίνονται να είναι σπάνιες. Έχουν περιγραφεί πολύ λίγες περιπτώσεις με μια ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί κατά κόρον επί δεκαετίες και που σε μερικές χώρες είναι διαθέσιμη χωρίς ιατρική συνταγή.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση ζήτησε τη γνώμη μιας ομάδας ειδικών (ad-hoc), αποτελούμενης κυρίως από ανοσολόγους και αναισθησιολόγους, για την παροχή συμβουλών επί του θέματος. Οι απόψεις της ομάδας διίσταντο σχετικά με την ισχύ των στοιχείων περί συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης σε φολκοδίνη και αλλεργικών αντιδράσεων σε παράγοντες NMBA, παρόλο που υπήρξε σύμφωνη γνώμη ότι πρόκειται για ένα θέμα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η πλειονότητα των ειδικών θεώρησε ότι, παρόλο που η ευαισθητοποίηση στη φολκοδίνη και η εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων σε παράγοντες NMBA είναι μια πιθανότητα, τα υπάρχοντα

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

στοιχεία είναι αδύναμα κυρίως λόγω ασυνεπειών και μεθοδολογικής προκατάληψης. Για να υποστηρίξουν αυτή τη γνώμη, ορισμένοι ειδικοί αναφέρθηκαν στα στοιχεία από τις Η.Π.Α. που δείχνουν ότι υπάρχει ευαισθητοποίηση παρά την απουσία της κατανάλωσης φολκοδίνης, η οποία ενισχύει την άποψη ότι άλλες ουσίες είναι ικανές να πυροδοτήσουν αυτό το είδος διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης. Άλλοι ειδικοί αμφισβήτησαν την εξειδίκευση των τεστ που χρησιμοποιήθηκαν από τη νορβηγική ερευνητική ομάδα για την ανίχνευση της ευαισθητοποίησης της IgE στη φολκοδίνη, αναφέρθηκαν στην έλλειψη αυστηρού κριτηρίου ένταξης για την αναφυλαξία (δηλ. ότι επιτράπηκαν περιπτώσεις αυθόρμητης ανάρρωσης ή «ήπιας» κλινικής παρουσίασης) στις έρευνες και έγινε επίσης αναφορά στη χρήση των αυθόρμητα αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων για τον καθορισμό της επίπτωσης της αναφυλαξίας που σχετίζεται με παράγοντες NMBA. Εκφράστηκαν αποκλίνουσες απόψεις σχετικά με την ισχύ των επιδημιολογικών στοιχείων, βάσει των σουηδικών και νορβηγικών εμπειριών και του οιονεί πειράματος που προκύπτει από τη διακοπή του φαρμάκου στις δύο χώρες σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και της βιολογικής αληθοφάνειας της υπόθεσης.

Οι ειδικοί έλαβαν επίσης υπόψη ότι η απόφαση να χρησιμοποιηθεί ένας παράγοντας NMBA βασίζεται στην κλινική αναγκαιότητα και δεν μπορεί να αποφευχθεί, ασχέτως του ιστορικού της χρήσης φολκοδίνης. Επομένως, η διερεύνηση της έκθεσης σε φολκοδίνη πριν από την αναισθησία δεν πραγματοποιείται αυτή τη στιγμή και θα ήταν μια μάλλον περίπλοκη διαδικασία, καθώς η πλειονότητα των ασθενών είτε δε θα γνωρίζει, είτε δε θα θυμάται ότι την έλαβε. Σε πραγματικές καταστάσεις όπου οι ειδικοί δεν είναι σε θέση να λάβουν υπόψη αυτόν τον παράγοντα στην κλινική πράξη, η διερεύνηση της έκθεσης σε φολκοδίνη σε μεμονωμένους ασθενείς πριν από την αναισθησία δεν θεωρείται ότι είναι προς όφελος καθώς δεν θα μεταβάλλει την αναισθητική πρακτική.

Υπάρχει μεγάλος όγκος στοιχείων που καταδεικνύουν ότι υπάρχουν κεντρικώς δρώσες αντιβηχικές ιδιότητες των οπιούχων και ειδικά η φολκοδίνη έχει χρησιμοποιηθεί με αυτή την ένδειξη ήδη από τη δεκαετία του 1950. Όντας ένα παλιό προϊόν, η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες αποτελεσματικότητας της φολκοδίνης θα εθεωρείτο φτωχή με βάση τα σύγχρονα πρότυπα. Οι περισσότερες μελέτες δεν ελέγχθηκαν επαρκώς, είτε με δραστικό είτε με εικονικό φάρμακο, και ορισμένες πραγματοποιήθηκαν με συνδυασμό προϊόντων, γεγονός που καθιστά δύσκολη την απομόνωση και τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας ενός μεμονωμένου συστατικού, όπως η φολκοδίνη. Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη για τις μακροχρόνιες επιδράσεις της φολκοδίνης. Ωστόσο, τα υπάρχοντα στοιχεία είναι συνεπή και υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της φολκοδίνης για τη θεραπεία του οξέος, μη παραγωγικού βήχα.

Η πιο πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε από τον Zambon και δημοσιεύθηκε το 2006, σύγκρινε τη φολκοδίνη με τη δεξτρομετορφάνη σε μια τυχαιοποιημένη και τυφλοποιημένη μελέτη και έδειξε ότι οι δυο ουσίες είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της συχνότητας του πρωινού και νυχτερινού βήχα σε ενήλικες ασθενείς που υπέφεραν από οξύ μη παραγωγικό βήχα. Αυτή η μελέτη έχει περιορισμούς, όπως η έλλειψη σκέλους ελέγχου εικονικού φαρμάκου και η μη επικυρωμένη και υποκειμενική φύση των εκβάσεων (συχνότητα και ένταση του βήχα), αλλά παρατηρήθηκε επίδραση στη θεραπεία πολύ νωρίς. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της φολκοδίνης στη θεραπεία του οξέος μη παραγωγικού βήχα.

Πόρισμα και συστάσεις

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση έκρινε ότι τα στοιχεία για τη συσχέτιση φολκοδίνης και αναφυλαξίας που σχετίζεται με παράγοντες NMBA είναι συγκυριακά, όχι απολύτως συνεπή και δεν υποστηρίζουν το πόρισμα ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης για τους παράγοντες NMBA και επακόλουθη εμφάνιση αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Απαιτείται η παραγωγή περαιτέρω στοιχείων προκειμένου να διευκρινιστεί η πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με τους παράγοντες NMBA.

Επομένως, η επιτροπή κατέληξε στο πόρισμα ότι βάσει των διαθέσιμων πληροφοριών αυτή τη στιγμή, τα οφέλη της φολκοδίνης για τη θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα υπερτερούν των κινδύνων και ότι η ισορροπία οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη για τη θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης. Επομένως, η επιτροπή συνέστησε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη.

Παρόλα αυτά, η επιτροπή έκρινε ότι η πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με τους παράγοντες NMBA χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Για αυτόν το σκοπό, οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας θα διενεργήσουν μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων σύμφωνα με τα όσα περιγράφονται στο παράρτημα III της παρούσας γνωμοδότησης. Το προσχέδιο του πρωτοκόλλου θα πρέπει να υποβληθεί στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση εντός 3 μηνών από την απόφαση της επιτροπής. .

Λαμβάνοντας υπόψη ότι στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας:

- Η CHMP έχει ήδη αξιολογήσει τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα από όλα τα κράτη μέλη σχετικά με το παρόν ζήτημα και, κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, μπόρεσε να επισημάνει τις σχετικές ελλείψεις
 - Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής, η CHMP εξέτασε ήδη τις προκαταρκτικές προτάσεις για το πρωτόκολλο της μελέτης που υποβλήθηκαν από τους διάφορους ΚΑΚ
- Η επιτροπή θεωρεί σημαντικό να συντονίσει την επανεξέταση του πρωτοκόλλου της μελέτης ασθενών-μαρτύρων προκειμένου να διασφαλιστεί η καταλληλότητα των μελετών για την παραγωγή των απαιτούμενων στοιχείων, με στόχο την αξιολόγηση της πιθανότητας συσχέτισης μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με τους παράγοντες NMBA .

Λόγοι για τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας

Η επιτροπή ανασκόπησε τα διαθέσιμα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της φολκοδίνης, ιδιαίτερα τα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης της χρήσης φολκοδίνης και της εμφάνισης αναφυλαξίας που σχετίζεται με παράγοντες NMBA.

Η επιτροπή έκρινε ότι τα στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της εμφάνισης αναφυλαξίας που σχετίζεται με παράγοντες NMBA είναι συγκυριακά, όχι απολύτως συνεπή και επομένως δεν υποστηρίζουν το πόρισμα ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης για τους παράγοντες NMBA και επακόλουθη εμφάνιση αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης.

Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι τα στοιχεία από κλινικές μελέτες και η εκτεταμένη χρήση μετά την κυκλοφορία έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της φολκοδίνης στη θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα.

Επομένως, η επιτροπή κατέληξε στο πόρισμα ότι βάσει των διαθέσιμων πληροφοριών αυτή τη στιγμή, η ισορροπία οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη για τη θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Η επιτροπή συνέστησε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο παράρτημα I.

Οι όροι που επηρεάζουν τις άδειες κυκλοφορίας ορίζονται στο παράρτημα III.