

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo folkodin (glejte Prilogo I)

Osnovne informacije

Folkodin je opiat z osrednjim delovanjem proti kašlju, ki se uporablja za zdravljenje kašlja in simptomov prehlada pri otrocih in odraslih. Prve klinične študije o učinkovitosti folkodina kot sredstva proti kašlju so bile opravljene leta 1950. Folkodin je na trgih Evropske unije že več desetletij, trenutno pa imajo dovoljenje za promet z zdravilom Belgija, Francija, Irska, Litva, Luksemburg, Malta, Slovenija, Španija in Združeno kraljestvo, kjer je na voljo na recept ali brez njega.

Dne 28. januarja 2011 je Francija sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je bil naprošen, naj izda mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin, ohranijo, spremenijo, začasno prekličejo ali umaknejo.

Pomisleki francoske agencije za zdravila so izvirali iz možnega tveganja, da lahko folkodin povzroči IgE-senzibilizacijo (preobčutljivost) za živčno-mišične blokatorje (NMBA). V objavljeni literaturi je nakazana povezava med uživanjem folkodina in navzkrižno senzibilizacijo za živčno-mišične blokatorje, ki je med kirurškim posegom povzročila anafilaktične reakcije. Objavljeni podatki veljajo zlasti za Norveško in Švedsko, kjer folkodin ni več na trgu. V Franciji podatki iz spontanih poročil nakazujejo 25-odstotno povečanje števila anafilaktičnih šokov zaradi živčno-mišičnih blokatorjev v obdobju 2008/2009 v primerjavi s obdobjem 2003/2004. To sovпада s 9-odstotnim povečanjem porabe zdravil, ki vsebujejo folkodin, v Franciji v teh dveh obdobjih. Posledično je francoska agencija za zdravila spremenila status izdajanja zdravil, ki vsebujejo folkodin, na zdravila, ki se izdajajo le na recept, in sprožila ta napotitveni postopek.

Znanstvena razprava

Uporaba zdravil, ki vsebujejo folkodin, je razširjena že več desetletij, zato je bilo mogoče zbrati ustrezne podatke o varnosti. Večina neželenih učinkov, o katerih poročajo v kliničnih preskušanjih, literaturi in iz izkušenj v obdobju trženja, so prebavne in psihiatrične motnje, kar so znani neželeni učinki, o katerih pri opiatih pogosto poročajo. Obstoječi podatki nakazujejo, da je folkodin najmanj varen v obliki kodeina, pri čemer je prednost, da je pri tej obliki možnost odvisnosti manjša.

V zadnjih letih je skupina znanstvenikov na Norveškem na podlagi opažanj izpostavila možnost, da je povečana poraba kombiniranih zdravil proti kašlju v teh državah povezana z večjo prevalenco IgE-protiteles proti folkodinu, morfinu in suksametoniju ter končno z večjo pojavnostjo anafilaktičnih reakcij na živčno-mišične blokatorje, pri katerih posreduje IgE^{1,2}. Na podlagi imunoloških analiz, v katerih ugotavljajo prevalenco protiteles proti tem zdravilnim učinkovinam pri različnih populacijah in poročajo o deležu anafilaksij, povezanih z živčno-mišičnimi blokatorji med anestezijo, so znanstveniki zaključili, da je umik folkodina z norveškega trga v enem do dveh letih pomembno znižal ravni IgE in IgE-protiteles proti folkodinu, v treh letih pa tudi pogostnost anafilaksije, za katero se sumi, da jo povzročajo živčno-mišični blokatorji. Podobno kot na Norveškem, podatki iz Švedske, kjer se folkodin ne trži že od 80. let prejšnjega stoletja, kažejo, da se je stopnja IgE-senzibilizacije za folkodin čez čas zmanjšala, vzporedno z zmanjšanjem primerov anafilaksije, povezane z živčno-mišičnimi blokatorji³.

Podporni dokazi izvirajo iz ekoloških študij, ki jih je opravila ena sama raziskovalna skupina, ki se je pri tem oprla na spontana poročila o neželenih učinkih na živčno-mišične blokatorje. Ker podatki s Švedske in Norveške kažejo doslednost, lahko opažanja razložijo drugi dejavniki. V zadnjih letih se je delovanje norveške mreže za anafilaksijo pod splošno anestezijo, ki ta poročila zbira, manj spodbujalo, zato je mogoče, da opaženo zmanjšanje poročanja ne odraža dejanske manjše pojavnosti. Opomniti je treba tudi, da se na Norveškem kljub manjšemu številu poročil o anafilaksiji

¹ Johansson SGO in dr. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. (Poraba folkodina v državi in razširjenost IgE-senzibilizacije; multicentrična študija). *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.

³ Johansson SGO in dr. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago (Anafilaksija, ki jo je folkodin na Švedskem povzročil pred 30 leti). *Allergy* 2009; 64: 820-821.

od umika folkodina resnost reakcij, o katerih so poročali, ni spremenila. O reakcijah razreda II in III se še vedno poroča v večini primerov, kar se ni spremenilo od takrat, ko je bil folkodin še na trgu.

Ker na Švedskem od leta 1990 niso na voljo nobena poročila o anafilaktičnih reakcijah na živčno-mišične blokatorje, pri katerih sodeluje IgE, je to sprožilo nadaljnja vprašanja o zanesljivosti podatkov, saj se neodvisno od uporabe folkodina lahko pričakuje, da povzroča uporaba živčno-mišičnih blokatorjev anafilaktične reakcije, podatki s Švedske pa tega pričakovanega osnovnega deleža ne kažejo.

V državah z majhnim številom prebivalcev, kot sta Norveška (4,8 milijona) in Švedska (9,3 milijona), lahko morda sočasni dejavniki, kot so spremenjeni anestezijski postopki, vrsta zdravila, uporabljenega za anestezijo, in splošna uporaba živčno-mišičnih blokatorjev, pomagajo razložiti te izsledke.

Tudi če predvidevamo določeno stopnjo biološke verodostojnosti za senzibilizacije za folkodin in upoštevamo, da primeri, o katerih so poročali spontano, kažejo na dejansko razširjenost anafilaktičnih reakcij med kirurškim posegom, je mogoče, da so prisotni še številni drugi dejavniki. Če so na primer tudi druge snovi, ki vsebujejo kvartarne amonijeve ione, sposobne povzročiti navzkrižno senzibilizacijo za živčno-mišične blokatorje in če so te snovi prisotne v številnih gospodinjskih predmetih, je treba specifičnost IgE za folkodin postaviti pod vprašaj. To lahko pojasni vzrok, zakaj se podatki iz držav, kot sta ZDA ali Nizozemska, ne ujemajo s hipotezo o folkodinu: čeprav v teh državah folkodin ni na trgu, je prevalenca IgE proti folkodinu in morfinu velika. Čeprav je prevalenca senzibilizacije velika, je klinični pomen teh izsledkov vprašljiv.

Nadaljnji razlog za premislek je, da kaže, da so anafilaktične reakcije na folkodin redke. Opisanih je zelo malo primerov s snovmi, ki se že desetletja razširjeno uporabljajo in ki so v nekaterih državah na voljo tudi brez zdravniškega recepta.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je za nasvet glede te težave zaprosil začasno strokovno skupino, sestavljeno pretežno iz imunologov in anesteziologov. Mnenja skupine o utemeljenosti dokazov povezave med izpostavljenostjo folkodinu in alergijskimi reakcijami na živčno-mišične blokatorje so bila različna, čeprav se je strinjala, da so v zvezi s tem potrebne dodatne raziskave.

Večina strokovnjakov je menila, da so kljub možni senzibilizaciji za folkodin in razvoj alergijskih reakcij na živčno-mišične blokatorje obstoječi dokazi prešibki zlasti zaradi nedoslednosti in metodološke pristranskosti. V podporo temu mnenju so se nekateri strokovnjaki sklicevali na podatke iz ZDA, po katerih je senzibilizacija nastopila tudi brez uporabe folkodina, kar podpira mnenje, da lahko tovrstno navzkrižno senzibilizacijo sprožijo tudi druge snovi. Drugi strokovnjaki dvomijo o specifičnosti preskusov, ki jih je za odkrivanje senzibilizacije IgE za folkodin uporabila norveška raziskovalna skupina, in navajajo pomanjkanje strogih vključitvenih kriterijev za anafilaksijo (tj. vključevanje primerov s spontanim okrevanjem ali blago obliko) v raziskavah ter uporabo neželenih učinkov iz spontanih poročil za ugotavljanje anafilaksije, povezane z živčno-mišičnimi blokatorji. Na podlagi švedskih in norveških izkušenj in nepravilnih poskusov zaradi prekinitve uporabe zdravila v teh dveh državah ob različnem času ter biološke verodostojnosti hipoteze so bila mnenja o utemeljenosti epidemioloških dokazov različna.

Strokovnjaki so menili tudi, da temelji odločitev za uporabo živčno-mišičnih blokatorjev na klinični potrebi in se ji ni mogoče izogniti, ne glede na uporabo folkodina v anamnezi bolnika. Zato se raziskave o izpostavljenosti folkodinu pred anestezijo trenutno ne opravljajo, saj bi bil to verjetno zapleten postopek, ker večina bolnikov ne ve, ali so to zdravilo uporabili, ali se pa tega ne spomni. V dejanskih okoliščinah, kadar specialisti v klinični praksi ne morejo upoštevati tega dejavnika, se raziskava o izpostavljenosti posameznih bolnikov folkodinu pred anestezijo ne obravnava kot koristna in ne spremeni anestezijske prakse.

Številna literatura kaže na osrednje delovanje opiatov proti kašlju, pri čemer se je za to indikacijo od petdesetih let prejšnjega stoletja uporabljal zlasti folkodin. Ker je to zdravilo staro, je po sodobnih merilih metodologija, uporabljena v večini študij učinkovitosti za folkodin, neustrezna. Večina študij ni bila ustrezno nadzirana z zdravilnimi učinkovinami ali s placebom, nekatere pa so opravili s kombiniranimi zdravili, zaradi česar je učinkovitost folkodina kot samostojne sestavine težko izolirati in izmeriti. O dolgoročnih učinkih folkodina niso opravili nobene študije. Vendar pa je obstoječa literatura dosledna in podpira učinkovitost folkodina pri zdravljenju akutnega neproduktivnega kašlja.

Najnovejša študija, ki jo je izvedla družba Zambon in je bila objavljena leta 2006, v kateri so folkodin in dekstrometorfan primerjali v randomizirani in slepi obliki, je pokazala, da imata podoben učinek na zmanjšanje pogostnosti kašlja podnevi in ponoči pri bolnikih z akutnim neproduktivnim kašljem. Ta študija ima omejitve, kot je odsotnost kontrolne skupine, nadzirane s placebom, ter nepotrjen in subjektiven značaj izidov (pogostnost in intenzivnost kašlja), vendar so v zelo zgodnjem obdobju zdravljenja opazili učinek. Rezultati podpirajo učinkovitost folkodina za zdravljenje akutnega neproduktivnega kašlja.

Zaključki in priporočila

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini zaključil, da so dokazi o povezavi med folkodinom in anafilaksijo, povezano z živčno-mišičnimi blokatorji, posredni, ne povsem dosledni in da ne podpirajo sklepa o pomembnem tveganju za navzkrižno senzibilizacijo za živčno-mišične blokatorje in posledični pojav anafilaksije med kirurškim posegom. Za pojasnitev mogoče povezave med uporabo folkodina in anafilaksijo, povezano z živčno-mišičnimi blokatorji, so potrebni dodatni podatki.

Zato je Odbor sklenil, da so na podlagi trenutno dostopnih podatkov koristi folkodina za zdravljenje neproduktivnega kašlja večje od tveganj, razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi zdravil, ki vsebujejo folkodin za zdravljenje neproduktivnega kašlja, pa je v običajnih okoliščinah uporabe pozitivno. Odbor zato priporoča, da se dovoljenje za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo folkodin, ohrani.

Vseeno pa Odbor meni, da je treba možnost povezave med uporabo folkodina in anafilaksijo, povezano z živčno-mišičnimi blokatorji, dodatno raziskati. Zato bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravil študijo „s kontrolno skupino“, kot je opisano v prilogi III tega mnenja. Osnutek protokola študije bo Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini predložen v treh mesecih po odločbi Komisije.

Ob upoštevanju, da je kot del postopka:

- odbor CHMP že ocenil podatke, ki so do danes na voljo iz posameznih držav članic glede tega vprašanja, in da je med ocenjevanjem ugotovil njihove pomanjkljivosti,
 - predhodne predloge za protokol študije, ki so jih predložili različni imetniki dovoljenj za promet, CHMP že pregledal med tem napotitvenim postopkom,
- odbor meni, da je treba uskladiti preglede protokola s študijo s „kontrolno skupino“, da se zagotovi, da bodo študije ustrezno zasnovane za pridobitev podatkov, ki so potrebni za ocenitev morebitne povezave med uporabo folkodina in anafilaktičnimi reakcijami, povezanimi z živčno-mišičnimi blokatorji.

Podlaga za spremembo dovoljenj za promet z zdravilom

Odbor je proučil podatke o varnosti in učinkovitosti folkodina, ki so na voljo, zlasti podatke, ki podpirajo povezavo med uporabo folkodina in pojavom anafilaksije, povezane z živčno-mišičnimi blokatorji.

Odbor meni, da so dokazi o povezavi uporabe folkodina in pojavom anafilaksije, povezane z živčno-mišičnimi blokatorji, posredni in ne povsem dosledni ter zato ne podpirajo sklepa o pomembnem tveganju navzkrižne senzibilizacije za živčno-mišične blokatorje ter posledičnim nastankom anafilaksije med kirurškim posegom.

Odbor meni tudi, da so podatki iz kliničnih preskušanj in izčrpna uporaba v obdobju trženja dokazali učinkovitost folkodina za zdravljenje neproduktivnega kašlja.

Odbor je tako sklenil, da je na podlagi trenutno dostopnih informacij razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo folkodin, za zdravljenje neproduktivnega kašlja v običajnih pogojih uporabe pozitivno.

Odbor priporoča, da se dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, navedena v prilogi I, ohranijo.

Pogoji, ki vplivajo na dovoljenje za promet z zdravilom, so navedeni v prilogi III.