



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2012. gada 17 februāris  
EMA/890819/2011 red.1  
EMA/H/A-31/1292

## Jautājumi un atbildes par folkodīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību pārskatīšanu

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras iznākums

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi pārskatīt folkodīna lietošanas drošumu un efektivitāti, reaģējot uz bažām, ka tā lietošana var radīt cilvēkiem anafilaktisku (smagu alerģisku) reakciju risku pret ķirurģijā izmantotiem neiromuskulāriem blokatoriem. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka esošie pierādījumi par risku ir nepietiekami un ka folkodīna sniegtie ieguvumi aizvien attaisno tā izraisīto risku. Tādēļ tā ieteica saglabāt visā Eiropas Savienībā (ES) visas folkodīnu saturošām zālēm izsniegtās reģistrācijas apliecības.

### Kas ir folkodīns?

Folkodīns ir opioīdu grupas zāles, ko lieto neproduktīva (sausā) klepus ārstēšanai bērniem un pieaugušajiem. Tas iedarbojas tieši uz galvas smadzenēm, nomācot klepus refleksu un samazinot nervu signālus, kas tiek sūtīti uz klepošanas procesā iesaistītajiem muskuļiem.

Folkodīnu kā klepu nomācošu līdzekli lieto kopš 20. gadsimta piecdesmitajiem gadiem. Folkodīnu saturošas zāles Eiropas Savienībā pašlaik ir reģistrētas Beļģijā, Francijā, Īrijā, Lietuvā, Luksemburgā, Maltā, Slovēnijā, Spānijā un Apvienotajā Karalistē kā recepšu vai kā bezrecepšu zāles. Tās var būt pieejamas sīrupa veidā, kā šķīdums iekšķīgai lietošanai, supozitoriju, tablešu vai kapsulu veidā ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem un kā patentbrīvie preparāti.

### Kādēļ pārskatīja folkodīna lietu?

Pārskatīšanas laikā folkodīnu saturošas zāles bija atsauktas no tirgus Zviedrijā (1980. gados) un Norvēģijā (2007. gadā). 2009. gadā bija publicēts pētījums, kas liecina, ka folkodīna patēriņa samazināšana šajās valstīs bija saistīta ar ziņojumu skaita samazināšanos par anafilaktiskām reakcijām pret neiromuskulāriem blokatoriem (NMB). Neiromuskulāros blokatorus lieto neatliekamās medicīnas procedūrām slimnīcās, lai novērstu spontānas muskuļu kustības operācijas laikā. Turpmākas to pašu autoru publikācijas 2010. un 2011. gadā apstiprināja hipotēzi, ka folkodīna lietošana var palielināt anafilaktiskas reakcijas iespējamību pacientiem, ja viņiem lieto neiromuskulārus blokatorus. Arī Francijā dati, kas iegūti no spontāniem ziņojumiem, liecināja par anafilaktisku reakciju pret



neiromuskulāriem blokatoriem biežuma palielināšanos par 25 % līdztekus folkodīna lietošanas biežuma pieaugumam par 9 %.

Līdz ar to Francijas zāļu aģentūra nomainīja šo zāļu parakstīšanas kārtību Francijā no bezrecepšu zālēm uz recepšu zālēm un lūdza CHMP veikt pilnu folkodīna ieguvumu un riska attiecības novērtējumu un sniegt atzinumu, vai folkodīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības visā Eiropas Savienībā ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā.

## **Kādus datus CHMP pārskatīja?**

CHMP pārskatīja visus pieejamos datus par folkodīna ietekmi, lietojot to kā klepu nomācošu līdzekli. Lai novērtētu tā drošumu, Komiteja pārskatīja preklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus, pēcreģistrācijas datus, epidemioloģiskos pētījumus un literatūrā publicētos datus. Notika konsultācijas arī ar imunoloģijas un anestezioloģijas ekspertu grupu.

## **Kādi ir CHMP secinājumi?**

Attiecībā uz folkodīna ieguvumiem CHMP ņēma vērā, ka pieejams daudz datu, kas apliecina opioīdu efektivitāti neproduktīva klepus ārstēšanā, un ka folkodīns ir lietots jau vairākus desmitus gadu. Attiecībā uz folkodīna drošumu lielākā daļa blakusparādību, par kurām ziņots, lietojot folkodīnu, ir tādas, kas bieži novērotas, lietojot opioīdus.

Hipotēze, ka folkodīna lietošana varētu izraisīt anafilaktiskas reakcijas pret neiromuskulāriem blokatoriem, ir pamatota ar to, ka organisms veido antivielas pret folkodīnu, kas var izraisīt reakcijas pret neiromuskulāriem blokatoriem ("krusteniska sensibilizācija"). CHMP uzskatīja, ka, lai gan tas ir bioloģiski ticami, pieejamie dati ir nepietiekami un nav pilnībā viendabīgi. Komiteja ņēma vērā, ka Zviedrijā un Norvēģijā veiktajā pētījumā vērtēja ziņošanas biežuma par nevēlamām reakcijām pret neiromuskulāriem blokatoriem pārmaiņas pēc šo zāļu atsaukšanas no tirgus, pārlicinoši nepierādot cēlonisku saistību ar folkodīna lietošanu. Krusteniska sensibilizācija ir novērota arī valstīs, kurās folkodīns nav tirgū, kas liecina, ka arī citas vielas var izraisīt krustenisku sensibilizāciju un ka novērotās ziņošanas biežuma pārmaiņas var izskaidrot ar citiem faktoriem. Tādēļ CHMP secināja, ka esošie pierādījumi neatbalsta secinājumu, ka folkodīnu saturošu zāļu lietošana rada anafilaktisku reakciju risku pret neiromuskulāriem blokatoriem. Tomēr Komiteja ieteica veikt jaunu pēcreģistrācijas pētījumu, vērtējot iespējamo saistību starp folkodīnu un anafilaktiskām reakcijām pret neiromuskulāriem blokatoriem.

Pamatojoties uz šobrīd pieejamo datu novērtējumu un zinātnisko apspriedi Komitejā, CHMP secināja, ka folkodīnu saturošo zāļu sniegtie ieguvumi aizvien pārsniedz to izraisīto risku, un tādēļ ieteica saglabāt visas šo zāļu reģistrācijas apliecības.

## **Kādi ir ieteikumi pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem?**

- Pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem atgādinām, ka, ārstējot neproduktīvu klepu, folkodīna sniegtie ieguvumi aizvien pārsniedz tā radīto risku. Jauns risks, lietojot folkodīnu, nav konstatēts.
- Pacienti, kas lieto folkodīnu saturošas zāles, var turpināt to darīt, un, ja viņiem rodas kādi jautājumi par ārstēšanu, viņiem jāsažinās ar savu ārstu vai farmaceitu.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2012. gada 17 februārī.