



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 februarie 2012  
EMA/890819/2011 rev.1  
EMA/H/A-31/1292

## Întrebări și răspunsuri privind reevaluarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele ce conțin folcodină

Rezultatul unei proceduri desfășurate în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată

Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat o reevaluare a siguranței și eficacității folcodinei, în urma îngrijorărilor legate de faptul că utilizarea acesteia poate expune populația la riscul de a suferi reacții anafilactice (reacții alergice severe) la agenții blocanți neuromusculari folosiți în timpul intervențiilor chirurgicale. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al Agenției a concluzionat că dovezile existente privind acest risc sunt neconcludente și că beneficiile folcodinei continuă să fie mai mari decât riscurile acesteia. Prin urmare, comitetul a recomandat ca toate autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele ce conțin folcodină să fie menținute pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE).

### Ce este folcodina?

Folcodina este un opioid utilizat pentru tratarea tusei neproductive (uscate) la copii și adulți. Aceasta acționează direct la nivelul creierului, inhibând reflexul de tuse prin reducerea impulsurilor nervoase transmise către mușchii implicați în tuse.

Folcodina a fost utilizată ca un antitusiv încă din anii 1950. În prezent, medicamentele ce conțin folcodină sunt aprobate la nivelul UE în Belgia, Franța, Irlanda, Lituania, Luxemburg, Malta, Slovenia, Spania și Marea Britanie ca medicamente eliberate cu sau fără prescripție medicală. Aceste medicamente pot fi disponibile sub formă de siropuri, soluții orale, supozitoare, tablete și capsule sub diferite denumiri comerciale și ca generice.

### De ce a fost reevaluată folcodina?

La momentul reevaluării, medicamentele ce conțin folcodină fuseseră retrase de pe piață în Suedia (în anii 1980) și în Norvegia (în 2007). În 2009 a fost publicat un studiu care indica faptul că reducerea consumului de folcodină în aceste țări a fost asociată cu o descreștere a raportărilor privind cazurile de reacții anafilactice la agenții de blocare neuromusculară (NMBA). Agenții de blocare neuromusculară (NMBA) sunt utilizați în cadrul procedurilor spitalicești de urgență pentru prevenirea contracțiilor



musculare spontane în timpul intervențiilor chirurgicale. Alte publicații din 2010 și 2011 aparținând aceluiași autori au susținut ipoteza că utilizarea folcodinei poate mări probabilitatea ca pacienții să prezinte o reacție anafilactică dacă aceștia sunt expuși la NMBA. În Franța, date provenite din raportările spontane au sugerat, de asemenea, existența unei creșteri cu 25% a cazurilor de reacții anafilactice la NMBA, creștere care a coincis cu o creștere cu 9% a utilizării folcodinei.

În consecință, Agenția franceză de reglementare în domeniul medicamentelor a modificat statutul de prescriere a acestor medicamente în Franța de la medicamente eliberate fără prescripție medicală la medicamente eliberate numai cu prescripție medicală și a solicitat CHMP să efectueze o evaluare cuprinzătoare a raportului risc/beneficiu al folcodinei și să emită un aviz cu privire la oportunitatea menținerii, modificării, suspendării sau retragerii autorizațiilor de punere pe piață pe teritoriul UE a produselor medicamentoase ce conțin folcodină.

## **Care au fost datele evaluate de CHMP?**

CHMP a evaluat toate datele disponibile privind efectele folcodinei ca antitusiv. Pentru a evalua siguranța acestui medicament, Comitetul a examinat rezultate din studiile preclinice și clinice, date ulterioare punerii pe piață, studii epidemiologice și date din literatura de specialitate publicată. De asemenea, a fost convocat un grup de experți în imunologie și anestezie care să ofere consiliere științifică.

## **Care sunt concluziile CHMP?**

Cu privire la beneficiile folcodinei, CHMP a constatat existența unei baze largi de date care demonstrează eficiența opioidelor în tratamentul tusei neproductive, în condițiile în care folcodina se utilizează de câteva decenii. În ceea ce privește siguranța folcodinei, majoritatea efectelor adverse raportate în legătură cu aceasta sunt cele care se constată de obicei la opioide.

Ipoteza că utilizarea folcodinei ar putea declanșa reacții anafilactice la NMBA se bazează pe faptul că organismul produce anticorpi ce acționează împotriva folcodinei, ceea ce poate în final să declanșeze reacții la NMBA („sensibilizare încrucișată”). CHMP a considerat că, deși ipoteza este plauzibilă din punct de vedere biologic, datele disponibile sunt neconcludente și nu sunt în întregime coerente. Comitetul a făcut observația că studiul din Suedia și Norvegia a analizat modificările din frecvențele de raportare a reacțiilor adverse la NMBA în urma retragerii de pe piață a acestor medicamente, fără să stabilească în mod convingător o legătură causală cu utilizarea folcodinei. S-au observat, de asemenea, cazuri de sensibilizare încrucișată în țările unde folcodina nu este comercializată, ceea ce sugerează că și alte substanțe pot declanșa sensibilizarea încrucișată și că modificările observate în ce privește frecvențele de raportare pot fi explicate prin intervenția altor factori. Prin urmare, CHMP a concluzionat că dovezile existente nu susțin concluzia conform căreia utilizarea medicamentelor ce conțin folcodină prezintă riscul declanșării reacțiilor anafilactice la NMBA. Totuși, Comitetul a recomandat efectuarea unui nou studiu ulterior punerii pe piață care să investigheze posibilitatea unei asocieri dintre folcodină și reacțiile anafilactice la NMBA.

Pe baza evaluării datelor disponibile în prezent și a discuțiilor științifice în cadrul Comitetului, CHMP a concluzionat că beneficiile medicamentelor ce conțin folcodină continuă să fie mai mari decât riscurile acestora și, prin urmare, a recomandat menținerea tuturor autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste medicamente.

## **Care sunt recomandările pentru pacienți și personalul medico-sanitar?**

- Pacienților și personalului medico-sanitar li se reamintește că beneficiile folcodinei continuă să fie mai mari decât riscurile acesteia în ceea ce privește tratamentul tusei neproductive. Nu s-au identificat riscuri noi asociate cu folcodina.
- Pacienții cărora li se administrează medicamente ce conțin folcodină le pot utiliza în continuare și trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului dacă au întrebări privind tratamentul respectiv.

Comisia Europeană a emis o decizie la data de 17 februarie 2012.