

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

## Domande e risposte sulla revisione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti folcodina

Esito di una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche

L'Agenzia europea per i medicinali ha portato a termine una revisione della sicurezza e dell'efficacia della folcodina, a seguito di timori che il suo uso possa comportare il rischio di sviluppare reazioni anafilattiche (gravi reazioni allergiche) agli agenti bloccanti neuromuscolari utilizzati durante gli interventi chirurgici. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia è giunto alla conclusione che le prove esistenti sul rischio sono deboli e che i benefici della folcodina continuano a essere superiori ai suoi rischi. Ha pertanto raccomandato che tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti folcodina siano mantenute in tutta l'Unione europea (UE).

### Che cos'è la folcodina?

La focoldina è un farmaco oppiaceo utilizzato per il trattamento della tosse non produttiva (secca) in bambini e adulti. Agisce direttamente sul cervello, inibendo il riflesso della tosse attraverso la riduzione dei segnali nervosi inviati ai muscoli coinvolti nel meccanismo della tosse.

La folcodina viene utilizzata come farmaco antitussivo sin dagli anni '50. Medicinali contenenti folcodina sono attualmente approvati nei seguenti paesi dell'UE: Belgio, Francia, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Malta, Slovenia, Spagna e Regno Unito; sono utilizzati sia dietro prescrizione medica sia come medicinali da banco. Possono essere disponibili sotto forma di sciroppi, soluzioni orali, supposte, compresse e capsule con varie denominazioni commerciali e come farmaci generici.

### Perché la folcodina è stata sottoposta a revisione?

Al momento della revisione, i medicinali contenenti folcodina erano stati ritirati dal mercato in Svezia (negli anni '80) e in Norvegia (nel 2007). Nel 2009 è stato pubblicato uno studio secondo il quale la riduzione del consumo di folcodina in questi paesi era associata a una diminuzione delle reazioni anafilattiche agli agenti bloccanti neuromuscolari (neuromuscular blocking agents, NMBA) riportate. Gli NMBA sono utilizzati nelle procedure ospedaliere di emergenza per impedire movimenti muscolari spontanei durante gli interventi chirurgici. Ulteriori pubblicazioni degli stessi autori del 2010 e del 2011



sostenevano l'ipotesi che l'uso di folcodina potesse aumentare la probabilità di una reazione anafilattica nei pazienti in caso di esposizione a un NMBA. Inoltre, in Francia, dati provenienti da segnalazioni spontanee indicavano un aumento del 25% delle reazioni anafilattiche agli NMBA in coincidenza con un incremento del 9% dell'utilizzo della folcodina.

Di conseguenza, l'agenzia per la regolamentazione dei medicinali francese ha modificato lo stato di prescrizione di questi medicinali in Francia, da farmaci da banco a farmaci utilizzabili solo con prescrizione medica. Inoltre, ha chiesto al CHMP di eseguire una valutazione completa del rapporto rischi/benefici della folcodina e di formulare un parere sulle autorizzazioni all'immissione in commercio di prodotti contenenti folcodina, specificando se dovessero essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'UE.

## **Quali dati ha esaminato il CHMP?**

Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili sugli effetti della folcodina come antitussivo. Per valutarne la sicurezza, il comitato ha analizzato i risultati di studi preclinici e clinici, dati successivi all'immissione in commercio, studi epidemiologici e dati provenienti dalla letteratura pubblicata. È stato inoltre convocato un gruppo di esperti in immunologia e anestesia per fornire consulenza.

## **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Riguardo ai benefici della folcodina, il CHMP ha notato che molti dati dimostrano l'efficacia degli oppiacei nel trattamento della tosse non produttiva e che la folcodina viene utilizzata da diversi decenni. Quanto alla sicurezza della folcodina, la maggior parte degli effetti avversi segnalati in associazione al suo utilizzo è comunemente riscontrata con i farmaci oppiacei.

L'ipotesi che l'uso della folcodina possa innescare una reazione anafilattica agli NMBA si basa sulla produzione da parte dell'organismo di anticorpi contro la folcodina che, a loro volta, innescano reazioni agli NMBA ("sensibilizzazione incrociata"). Il CHMP ha considerato che, sebbene ciò sia biologicamente plausibile, i dati disponibili sono deboli e non del tutto coerenti. Il comitato ha notato che lo studio in Svezia e Norvegia era incentrato sulle variazioni dei tassi di segnalazione di reazioni avverse agli NMBA dopo il ritiro di questi farmaci e non stabiliva in modo convincente un collegamento causale con l'uso della folcodina. Inoltre, è stata osservata sensibilizzazione incrociata anche in paesi in cui la folcodina non è presente sul mercato; questo suggerisce che anche altre sostanze possano innescare la sensibilizzazione incrociata e che le variazioni dei tassi di segnalazione potrebbero essere spiegate da altri fattori. Il CHMP ha pertanto concluso che le prove esistenti non sostengono l'ipotesi secondo cui l'uso di farmaci contenenti folcodina comporta il rischio di sviluppare reazioni anafilattiche agli NMBA. Il comitato, tuttavia, raccomanda l'esecuzione di un nuovo studio dopo l'immissione in commercio, che indaghi la possibilità di un'associazione tra la folcodina e le reazioni anafilattiche agli NMBA.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione scientifica all'interno del comitato, il CHMP ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti la folcodina continuano a essere superiori ai rischi e ha quindi raccomandato di mantenere tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio per tali farmaci.

## **Quali sono le raccomandazioni per pazienti e operatori sanitari?**

- Viene ricordato ai pazienti e agli operatori sanitari che i benefici della folcodina continuano ad essere superiori ai suoi rischi per il trattamento della tosse non produttiva. Nessun nuovo rischio è stato identificato in associazione con la folcodina.

- I pazienti che assumono farmaci contenenti folcodina possono continuare a farlo e devono contattare il medico o il farmacista se hanno domande in merito al loro trattamento.

La Commissione europea ha emesso una decisione il 17 febbraio 2012.