

II priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir rinkodaros
teisės palikimo galioti priežastys**

Mokslinės išvados

Preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Bendroji informacija

Folkodinas yra opiatas, slopinantis centrinį kosulio centrą ir vartojamas vaikams ir suaugusiems gydyti nuo kosulio ir peršalimo simptomų. Pirmieji folkodino, kaip kosulį slopinančios medžiagos, tyrimai atlikti dar 1950 m. Folkodinu Europos Sąjungoje prekiaujama dešimtmečius. Šiuo metu rinkodaros teisės galioja Belgijoje, Prancūzijoje, Airijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Maltoje, Slovėnijoje, Ispanijoje ir Jungtinėje Karalystėje. Vaistas parduodamas pateikus gydytojo išrašytą receptą arba be recepto.

Prancūzija 2011 m. sausio 28 d. pradėjo kreipimosi procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto paprašyta pateikti savo nuomonę dėl to, ar vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, rinkodaros teisės reikėtų palikti galioti, pakeisti, sustabdyti jų galiojimą ar atšaukti.

Prancūzijos vaistų agentūrai susirūpinimą kėlė tai, kad esama rizikos, jog dėl folkodino poveikio gali padidėti IgE jautrumas nervų-raumenų sinapsės blokuojančioms medžiagoms (angl. NMBA). Literatūros šaltiniuose išsakyta mintis, kad esama ryšio tarp folkodino vartojimo ir kryžminio jautrumo NMBA padidėjimo, ir dėl to per chirurgines operacijas pasireiškia anafilaksinės reakcijos. Paskelbti daugiausia duomenys apie Norvegiją ir Švediją, kur folkodinu nebeprekiuojama. Per Prancūzijos spontaninių pranešimų sistemą gauti duomenys rodo, kad anafilaksinio šoko dėl NMBA atvejų skaičius 2008–2009 m., palyginti su 2003–2004 m., padidėjo 25 proc. Tai sutampa su tuo, kad Prancūzijoje tarp šių dviejų laikotarpių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, vartojimas išaugo 9 proc. Todėl Prancūzijos vaistų agentūra pakeitė vaistų, kurių sudėtyje yra folkodino, receptinį statusą (į receptinių vaistų statusą), ir dėl šio klausimo kreipėsi į Agentūrą.

Mokslinės diskusijos

Preparatai, kurių sudėtyje yra folkodino, intensyviai naudojami keletą dešimtmečių. Tai leido surinkti atitinkamus saugumo duomenis. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta per klinikinius tyrimus, kurie nurodomi literatūros šaltiniuose arba po vaisto pateikimo į rinką, yra virškinamojo trakto ir psichikos sutrikimai – žinomi ir dažnai nurodomi nepageidaujami opiatų reiškiniai. Iš turimų duomenų matyti, kad folkodinas yra bent jau toks pat saugus kaip kodeinas, tik jo pranašumas yra tas, kad jis ne taip gali skatinti pripratimą nuo vaisto.

Pastaraisiais metais, stebint padėtį Norvegijoje viena tyrėjų grupė nustatė, kad intensyvus mikstūrų nuo kosulio vartojimas tose šalyse gali būti susijęs su didesniu IgE antikūnų folkodinui, morfinui ir suksametoniumui paplitimu, ir galiausiai dažnesnėmis IgE sukeltomis anafilaksinėmis reakcijomis į NMBA^{1 2}. Remdamiesi imunologine analize šių veikliųjų medžiagų antikūnų paplitimu tarp įvairių gyventojų grupių nustatyti ir pranešimų apie su NMBA susijusias anafilaksines reakcijas taikant anesteziją duomenimis, tyrėjai padarė išvadą, kad Norvegijoje pašalinus folkodiną iš rinkos per 1–2 metus žymiai sumažėjo folkodino IgE ir IgE antikūnų, o per 3 metus – anafilaksinių reakcijų, kurias, manoma, galėjo sukelti NMBA, dažnumas. Švedijoje, kur folkodinu neprekiuojama nuo 9-ojo dešimtmečio, ir Norvegijoje surinkti duomenys rodo, kad IgE jautrumo folkodinui padidėjimas ilgainiui mažėjo; kartu mažėjo ir su NMBA susijusių anafilaksinių reakcijų atvejų³.

Tai patvirtinantys įrodymai gauti per ekologinius tyrimus, kuriuos atliko viena tyrėjų grupė, remdamasi spontaniniais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas į NMBA. Nors Švedijoje ir Norvegijoje surinkti duomenys regis yra nuoseklūs, pastebėtus faktus galima paaiškinti ir kitais veiksniais. Pastaraisiais metais Norvegijos anafilaksinių reakcijų taikant bendrąją nejautrą tinklas,

¹ Johansson SGO et al. „National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study“. „Allergy“, 2010 m. balandžio mėn., 65 tomas, 4 leidimas, 498-502 psl.

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 m., 66 tomas, p. 955-960 psl.

³ Johansson SGO and al. „Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago“. „Allergy“, 2009 m., 64 tomas, 820-821 psl.

kuris renka šiuos pranešimus, buvo viešinamas ne taip intensyviai, todėl gali būti, kad pastebėtas pranešimų skaičiaus sumažėjimas iš tiesų nereiškia, kad sumažėjo reakcijų atvejų. Taip pat pažymėta, kad nors pranešimų Norvegijoje apie anafilaksines reakcijas, nutraukus prekybą folkodinu, gauta mažiau, reakcijų, apie kurias pranešta, stiprumas nepakito. Daugeliu atvejų, apie kuriuos pranešta, vis dar pasireiškė II ir III klasės reakcijos; jos nesiskyrė nuo reakcijų, pasireiškusių tuo metu, kai folkodinu vis dar buvo prekiaujama.

Tai, kad Švedijoje nuo 1990 m. negauta pranešimų apie IgE sukeltas anafilaksines reakcijas į NMBA, taip pat kelia abejonių dėl duomenų patikimumo, nes nepaisant to, ar folkodinas vartojamas, ar ne, NMBA vis tiek turėtų sukelti anafilaksines reakcijas, o Švedijoje surinkti duomenys neatspindi šios bendros prognozės.

Mažai gyventojų turinčioje šalyse, kaip antai Norvegijoje (4,8 mln. gyventojų) ir Švedijoje (9,3 mln. gyventojų), šiuos faktus galima paaiškinti kitais kartu pasireiškiančiais veiksniais, pavyzdžiui, tuo, kad pasikeitė anestezijos procedūros, anestezijai vartojami preparatai ir NMBA vartojimas apskritai.

Net ir darant prielaidą, kad esama tam tikros biologinės jautrumo folkodinui padidėjimo galimybės ir kad atvejai, apie kuriuos spontaniškai pranešta, atspindi faktinį anafilaksinių reakcijų per chirurgines operacijas dažnumą, tai gali lemti ir daugelis kitų medžiagų. Jeigu iš tiesų kitos medžiagos, kurių sudėtyje yra ketvirtinių amonio jonų, gali sukelti kryžminio jautrumo NMBA padidėjimą ir jei tokių medžiagų galima rasti įvairių buitinių produktų sudėtyje, kyla abejonių dėl IgE reakcijos į folkodiną specifikos. Tuo galima paaiškinti, kodėl kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, JAV arba Nyderlanduose, surinkti duomenys neatitinka hipotezės dėl folkodino: šiose šalyse folkodinu neprekiaujama, bet nustatytas gana didelis IgE prieš folkodiną ir morfiną paplitimas. Pagaliau net jei jautrumo padidėjimo paplitimas yra didelis, klinikinė šių faktų svarba abejotina.

Kitas svarstytinas aspektas yra tai, kad anafilaksinės reakcijos į patį folkodiną pasitaiko retai. Atvejų, kuriuos būtų sukėlusį dešimtmečius vartojama ir kai kuriose šalyse net be gydytojo recepto parduodama medžiaga, aprašyta labai nedaug.

Buvo kreiptasi į imunologų ir anesteziologų ekspertų *ad hoc* grupę, kad ji šiuo klausimu pakonsultuotų Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą. Grupės narių nuomonės dėl ryšio tarp folkodino ir alerginių reakcijų į NMBA įrodymų tvirtumo išsiskyrė, nors sutarta, kad šį klausimą dar reikia tirti.

Dauguma ekspertų manė kad nors esama jautrumo folkodinui padidėjimo ir alerginių reakcijų į NMBA pasireiškimo galimybės, turimi įrodymai yra nepakankami daugiausiai dėl to, kad trūksta nuoseklumo ir metodinio objektyvumo. Kad pagrįstų šią nuomonę kai kurie ekspertai pasinaudojo JAV surinktais duomenimis, iš kurių matyti, kad jautrumas padidėja net jei folkodinas nevartojamas, o tai patvirtina, kad kitos medžiagos gali paskatinti tokio pobūdžio kryžminį jautrumą. Kiti ekspertai suabejojo dėl Norvegijos tyrėjų grupės bandymo IgE jautrumo folkodinui padidėjimui nustatyti specifškumo, nurodė, kad per tyrimus nebuvo griežtų anafilaksijos atvejų įtraukimo kriterijų (t. y. įskaityti savaiminio pasveikimo atvejai arba atvejai, kai reakcija pasireiškė „silpnai“), taip pat nurodytas spontaniinių pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas naudojimas nustatant su NMBA susijusios anafilaksijos atvejų dažnumą. Skirtingos nuomonės pareikštos dėl tvirtumo epidemiologinių įrodymų, grindžiamų Švedijos ir Norvegijos patirtimi ir kvaziekspimentais, per kuriuos abiejose šalyse skirtingais laikotarpiais buvo nutrauktas vaisto vartojimas, ir dėl biologinio hipotezės pagrįstumo.

Ekspertai taip pat manė, kad sprendimas naudoti NMBA yra grindžiamas klinikinio poreikiu, jo išvengti neįmanoma, nepaisant folkodino vartojimo istorijos. Todėl folkodino vartojimo prieš anesteziją tyrimai šiuo metu neatliekami ir greičiausiai būtų sudėtingi, nes dauguma pacientų arba nežinos, arba neprisimins, kad jį vartojo. Realiam gyvenime, kai specialistai klinikinėje praktikoje negali atsižvelgti į šį veiksnį, manoma, kad atskirų pacientų folkodino vartojimo prieš anesteziją tyrimas nebūtų naudingas, nes tai nepakeistų anestezijos praktikos.

Daugelyje literatūros šaltinių rašoma, kad opiatai pasižymi kosulio centrą slopinančiomis savybėmis, ir folkodinas pagal šias indikacijas vartojamas nuo 6-ojo dešimtmečio. Kadangi tai senas preparatas, daugelyje folkodino veiksmingumo tyrimų naudota metodika pagal šiuolaikinius standartus būtų vertinama kaip bloga. Daugelis tyrimų: nei vykdomų su aktyviais vaistais, nei su placebo (o kai kurie tyrimai buvo vykdomi naudojant preparatų derinius), nebuvo tinkamai kontroliuojami, todėl vienos sudedamosios medžiagos, folkodino, veiksmingumą atskirai vertinti sudėtinga. Nebuvo tirtas ilgalaikis folkodino poveikis. Vis dėlto, turimi duomenys yra nuoseklūs ir patvirtina, kad folkodinas yra veiksmingas gydant ūmų neproduktyvų kosulį.

Naujausiame aklame atsitiktinių imčių tyrime, kurį atliko ir 2006 m. paskelbė „Zambon“, buvo lyginamas folkodinas ir dekstrometorfanas. Tyrimas parodė, kad gydant suaugusius pacientus nuo ūmaus neproduktyvaus kosulio ir siekiant sumažinti dienos ir naktinio kosulio intensyvumą, jų poveikis buvo panašus. Šis tyrimas turi trūkumų, pavyzdžiui, placebo tyrimo dalies kontrolė yra nepakankama, nepatvirtinti ir subjektyvūs rezultatai (kosulio dažnumas ir intensyvumas), bet poveikis gydant pastebėtas labai anksti. Rezultatai patvirtina, kad folkodinas yra veiksmingas gydant ūmų neproduktyvų kosulį.

Išvada ir rekomendacijos

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas padarė išvadą, kad įrodymai dėl ryšio tarp folkodino vartojimo ir su NMBA susijusios anafilaksijos pasireiškimo yra netiesioginiai, neviseškai nuoseklūs, todėl nepritaria išvadai, kad esama didelės kryžminio jautrumo NMBA padidėjimo, taigi ir anafilaksinių reakcijų chirurginių operacijų metu pasireiškimo, rizikos. Reikia surinkti daugiau duomenų, kad būtų galima išsiaiškinti, ar galimas ryšys tarp folkodino vartojimo ir su NMBA susijusios anafilaksijos.

Todėl Komitetas padarė išvadą, kad remiantis šiuo metu turima informacija, preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, nauda gydant neproduktyvų kosulį yra didesnė už jo keliamą riziką ir kad preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, vartojamų įprastomis sąlygomis neproduktyviam kosuliui gydyti, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Todėl Komitetas rekomendavo palikti galioti preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, rinkodaros teises.

Vis dėlto Komitetas nusprendė, kad reikia geriau ištirti, ar galimas ryšys tarp folkodino vartojimo ir su NMBA susijusios anafilaksijos atvejų. Todėl rinkodaros teisių turėtojai turi atlikti atvejų kontrolės tyrimą, kaip numatyta šios nuomonės III priede. Protokolo projektas turi būti pateiktas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui įvertinti ir patvirtinti per 3 mėnesius nuo Komisijos sprendimo datos.

Atsižvelgdamas į tai, kaip į šios procedūros dalį:

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas jau įvertino šiuo metu valstybių narių turimus įrodymus šiuo klausimu ir vertinimo metu nustatė jo trūkumus;
 - Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas kreipimosi procedūros metu jau apsvarstė įvairių rinkodaros teisės turėtojų pateiktus preliminarinius pasiūlymus dėl tyrimo protokolo;
- Komitetas mano, kad svarbu koordinuoti šio atvejo kontrolės tyrimo protokolo svarstymą, kad tyrimai būtų tinkami duomenims galimam ryšiui tarp folkodino vartojimo ir su NMBA susijusių anafilaksinių reakcijų įvertinti gauti.

Rinkodaros teisių palikimo galioti priežastys

Komitetas susipažino su turimais duomenimis apie folkodino saugumą ir veiksmingumą, ypač duomenimis galimam ryšiui tarp folkodino vartojimo ir su NMBA susijusios anafilaksijos pagrįsti.

Komitetas mano, kad įrodymai dėl ryšio tarp folkodino vartojimo ir su NMBA susijusios anafilaksijos yra netiesioginiai, neviseškai nuoseklūs, todėl nepritaria išvadai, kad esama didelės kryžminio jautrumo NMBA padidėjimo, taigi ir anafilaksijos pasireiškimo per chirurgines operacijas, rizikos.

Komitetas taip pat nusprendė, kad iš klinikinių tyrimų ir plataus vartojimo po pateikimo į rinką duomenų matyti, kad folkodinas yra veiksminga neproduktyvaus kosulio gydymo priemonė.

Todėl Komitetas padarė išvadą, kad, remiantis šiuo metu turima informacija, įprastomis sąlygomis neproduktyviam kosuliui gydyti vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Komitetas rekomendavo palikti galioti I priede nurodytų preparatų rinkodaros teises.

Rinkodaros teisėms taikomos sąlygos išdėstytos III priede.