

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojumi par reģistrācijas apliecību
saglabāšanu *EMA* skatījumā**

Zinātniskie secinājumi

Folkodīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Pamatinformācija

Folkodīns ir opiāts ar centrālu pretklepus iedarbību, ko izmanto klepus un saaukstēšanās simptomu ārstēšanai bērniem un pieaugušajiem. Pirmie klīniskie pētījumi par folkodīna kā pretklepus līdzekļa efektivitāti ir datēti ar 1950. gadu. Folkodīns Eiropas Savienībā tirgo gadu desmitiem, un tajā reģistrācijas apliecības recepšu vai bezrecepšu zālēm pašlaik ir izsniegtas Beļģijā, Francijā, Īrijā, Lietuvā, Luksemburgā, Maltā, Slovēnijā, Spānijā un Apvienotajā Karalistē.

2011. gada 28. janvārī Francija ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. CHMP saņēma lūgumu sniegt atzinumu par to, vai folkodīnu saturošām zālēm izsniegtās reģistrācijas apliecības ir jāsaglabā, jāmaina, to darbība jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā.

Francijas Zāļu aģentūras bažas izraisīja iespējamais risks, ka folkodīns var izraisīt IgE sensibilizāciju pret neiromuskulāriem blokatoriem (*neuromuscular blocking agents; NMBAs*). Publicēta literatūra, kurā aprakstīta saistība starp folkodīna patēriņu un krustenisku sensibilizāciju pret neiromuskulāriem blokatoriem, kā rezultātā operācijas laikā rodas anafilaktiskas reakcijas. Publicētie dati attiecas galvenokārt uz Norvēģiju un Zviedriju, kur folkodīnu vairs netirgo. Francijā spontāni ziņotie dati liecina, ka anafilaktiska šoka gadījumu skaits pret neiromuskulāriem blokatoriem 2008./2009. gadā ir palielinājies par 25 %, salīdzinot ar 2003./2004. gadu. Tas noticis vienlaikus ar folkodīnu saturošu zāļu patēriņa pieaugumu par 9 % Francijā laikā starp šiem diviem periodiem. Tādēļ Francijas Zāļu aģentūra veica folkodīnu saturošu zāļu statusa maiņu uz recepšu zālēm un ierosināja šo pārskatīšanas procedūru.

Zinātniskās apspriedes

Folkodīnu saturošas zāles ir plaši lietotas vairākus gadu desmitus, kas ir ļāvis apkopot nozīmīgus drošuma datus. Lielākā daļa klīniskos pētījumos, literatūrā un pēcreģistrācijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību ir kuņģa-zarnu trakta darbības un psihiski traucējumi, kas ir opiātiem zināmas un bieži novērotas nevēlamas blakusparādības. Šķiet, ka pieejamie dati liecina, ka folkodīns ir vismaz tikpat drošs kā kodeīns, bet tā priekšrocība ir fakts, ka tam nepiemīt tāda pati spēja izraisīt atkarību.

Pēdējo gadu laikā Norvēģijā, veicot novērojumus, kāda pētnieku komanda izteica iespējamību, ka liels klepus mikstūru patēriņš šajās valstīs ir saistīts ar IgE antiviēlu veidošanos pret folkodīnu, morfiu un suksametoniju un viennozīmīgi lielāku IgE mediētu anafilaktisku reakciju sastopamību pret neiromuskulāriem blokatoriem^{1,2}. Pamatojoties uz imunoloģiskām analizēm, ar kurām nosaka antiviēlu sastopamību pret šīm aktivajām vielām dažādās populācijās, un ziņojumu skaitu par anafilaksi saistībā ar neiromuskulāriem blokatoriem anestēzijas laikā, pētnieki varēja secināt, ka folkodīna atsaukšana no tirgus Norvēģijā 1–2 gadu laikā nozīmīgi samazināja IgE un IgE antiviēlu sastopamību pret folkodīnu un trīs gadu laikā samazināja anafilakses gadījumu skaitu, kas, iespējams, saistīti ar neiromuskulāriem blokatoriem. Dati no Zviedrijas, kur folkodīns nav tirgots kopš 20. gadsimta 80. gadiem, tāpat kā Norvēģijā, liecina, ka IgE sensibilizācijas līmenis pret folkodīnu laika gaitā ir samazinājies paralēli ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītu anafilakses gadījumu skaita samazinājumam.³

Apliecinoši pierādījumi iegūti ekoloģiskos pētījumos, ko veikusi viena pētnieku komanda, pamatojoties uz spontāniem ziņojumiem par blakusparādībām pret neiromuskulāriem blokatoriem. Lai gan Zviedrijā un Norvēģijā iegūtie dati ir atbilstoši, novērojumus var izskaidrot citi faktori. Pēdējo gadu laikā Norvēģijas vispārējās narkozes izraisīto anafilaktisko reakciju tīkls, kas apkopo šos ziņojumus, ir mazāk reklamēts un tādēļ iespējams, ka novērotais ziņojumu skaita samazinājums patiesībā neatspoguļo mazāku sastopamību. Tāpat tika ņemts vērā fakts, ka Norvēģijā nav mainījusies ziņoto reakciju smaguma pakāpe, lai gan ziņojumu skaits par anafilaksi kopš folkodīna

¹ Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *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 and al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-821.

atsaukšanas ir samazinājies. II un III grupas reakcijas aizvien veido lielāko daļu ziņoto gadījumu, tāpat kā tad, kad folkodīns bija pieejams tirdzniecībā.

Zviedrijā kopš 1990. gada nav saņemts neviens ziņojums par IgE mediētu anafilaktisku reakciju pret neiromuskulāriem blokatoriem, kas rada papildu jautājumus par šo datu uzticamību, jo paredzams, ka neatkarīgi no folkodīna lietošanas, neiromuskulārie blokatori aizvien izraisīs anafilaktiskas reakcijas, un Zviedrijas dati neatspoguļo šo paredzamo fona sastopamības biežumu.

Valstīs ar nelielām populācijām, piemēram, Norvēģijā (4,8 miljoni) un Zviedrijā (9,3 miljoni), šo faktu izskaidrošanā nozīme var būt tādiem jaucējfaktoriem kā anestēzijas procedūru pārmaiņas, anestēzijai izmantoto līdzekļu veids un vispārējā neiromuskulāro blokatoru lietošana.

Pat pieņemot, ka ir zināma bioloģiska ticamība folkodīna izraisītai sensibilizācijai un ka spontāni ziņotie gadījumi atspoguļo reālo anafilaktisko reakciju sastopamību operācijas laikā, nozīme var būt arī plašākam citu līdzekļu klāstam. Ja patiešām citas ceturtējo amonija jonus saturošas vielas spēj izraisīt krustenisku sensibilizāciju pret neiromuskulāriem blokatoriem un ja šādas vielas atrodamas vairākos mājāsaimniecības izstrādājumos, IgE specifiskums pret folkodīnu kļūst diskutabls. Tas varētu būt iemesls, kādēļ dati no tādām valstīm kā ASV un Nīderlande neatbilst folkodīna hipotēzei: šajās valstīs folkodīns netiek tirgots, bet tomēr konstatēta augsta IgE pret folkodīnu un morfiju sastopamība. Pat ja sensibilizācijas sastopamība ir liela, šo faktu klīniskā nozīme ir diskutabla.

Vēl jāapsver fakts, ka anafilaktiskas reakcijas pret folkodīnu kā tādu ir retas. Vielai, kas plaši lietota gadu desmitiem un dažās valstīs ir pieejama pat bez receptes, ir aprakstīti ļoti reti gadījumi.

Ad-hoc ekspertu grupā darbojās galvenokārt imunologi, lai sniegtu padomu CHMP šajā jautājumā, notika konsultācijas ar anesteziologiem. Grupas dalībniekiem bija atšķirīgi viedokļi par pierādījumu nozīmību saistībai starp folkodīna iedarbību un alerģiskām reakcijām pret neiromuskulāriem blokatoriem, tomēr tika panākta vienošanās, ka šim jautājumam nepieciešama turpmāka izpēte.

Lielākā daļa ekspertu uzskatīja, ka, lai gan iespējama sensibilizācija pret folkodīnu un alerģisku reakciju veidošanās pret neiromuskulāriem blokatoriem, pieejamie pierādījumi ir nepietiekami, galvenokārt neatbilstības un metodoloģisku iemeslu dēļ. Lai atbalstītu šo atzinumu, daži eksperti atsauca uz ASV iegūtiem datiem, kas liecina, ka notiek sensibilizācija, pat nelietojot folkodīnu, kas stiprina uzskatu, ka citas vielas spēj ierosināt šāda veida krustenisku sensibilizāciju. Citi eksperti apšaubīja testu, ko Norvēģijas pētnieku komanda izmantoja, lai konstatētu IgE sensibilizāciju pret folkodīnu, specifiskumu, norādot uz to, ka pētījumos nebija stingri iekļaušanas kritēriji attiecībā uz anafilaksi (t. i., pieļaujot gadījumus, kas spontāni izzuduši, vai "vieglas" izpausmes) un atsauca arī uz spontāni ziņotu nevēlamu blakusparādību izmantošanu, lai noteiktu ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītas anafilakses sastopamību. Tika izteikti atšķirīgi viedokļi par epidemioloģisko pierādījumu spēku, pamatojoties uz Zviedrijas un Norvēģijas pieredzi un sava veida eksperimentu, pārtraucot abu zāļu lietošanu divās valstīs dažādā laikā, un par hipotēzes bioloģisko ticamību.

Eksperti arī uzskatīja, ka lēmums izmantot neiromuskulāros blokatorus ir pamatots ar klīnisku nepieciešamību un no tās nav iespējams izvairīties, neatkarīgi no folkodīna lietošanas anamnēzē. Tādēļ, folkodīna iedarbības izpēte pirms anestēzijas pašlaik netiek veikta un, iespējams, tas būtu sarežģīts process, jo lielākā daļa pacientu nezinātu vai neatcerētos, vai ir to lietojuši. Reālā situācijā, kad speciālisti nespēj ņemt vērā šo faktoru klīniskā praksē, uzskata, ka folkodīna iedarbības izpēte konkrētiem pacientiem pirms anestēzijas nesniedz ieguvumu, jo tā nemaina anestēzijas veikšanas praksi.

Ir pieejama plaša literatūra, kas pierāda opiātu centrālas darbības klepu nomācošas īpašības, un īpaši folkodīns šīs indikācijas gadījumā ir lietots kopš 20. gadsimta 50. gadiem. Folkodīns ir sens līdzeklis, tādēļ lielākajā daļā folkodīna efektivitātes pētījumu izmantotā metodika atbilstoši mūsdienu standartiem būtu jāuzskata par sliktu. Lielākā daļa pētījumu nebija atbilstoši kontrolēti ne ar aktīvām zālēm, ne placebo un daļa no tiem tika veikta, izmantojot kombinētus līdzekļus, kas apgrūtinā atsevišķas folkodīna sastāvdaļas izolēšanu un efektivitātes noteikšanu. Nav veikts neviens pētījums par folkodīna ilgtermiņa ietekmi. Tomēr uzskata, ka esošie dati ir konsekventi un apliecina folkodīna efektivitāti akūta neproduktīva klepus ārstēšanā.

Jaunākais *Zambon* veiktais un 2006. gadā publicētais pētījums, kurā nejaušinātā un maskētā veidā salīdzināts folkodīns un dekstrometorfāns, apliecināja, ka tie vienlīdz efektīvi mazina klepus biežumu dienā un naktī pieaugušiem pacientiem, kam ir akūts neproduktīvs klepus. Šim pētījumam ir tādi ierobežojumi kā placebo kontroles grupas neesamība un nevalidēti un subjektīva rakstura iznākumi (klepus biežums un intensitāte), bet ietekmi novēroja ļoti agrīni ārstēšanas gaitā. Rezultāti apliecina folkodīna efektivitāti akūta neproduktīva klepus ārstēšanā.

Secinājumi un ieteikumi

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, *CHMP* secināja, ka pierādījumi par saikni starp folkodīnu un ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītu anafilaksi ir atkarīgi no apstākļiem, nav pilnībā viendabīgi un neatbalsta secinājumu, ka pastāv nozīmīgs krusteniskas sensibilizācijas risks pret neiromuskulāriem blokatoriem un turpmāku anafilakses veidošanos operācijas laikā. Jāiegūst papildu dati, lai noskaidrotu iespējamību, ka ir saistība starp folkodīna lietošanu un ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītu anafilaksi.

Tādēļ Komiteja secināja, ka, pamatojoties uz pašlaik pieejamo informāciju, folkodīna ieguvumi neproduktīva klepus ārstēšanā attaisno risku un ka folkodīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība, ārstējot neproduktīvu klepu, normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva. Tādēļ Komiteja ieteica saglabāt reģistrācijas apliecību folkodīnu saturošām zālēm.

Tomēr Komiteja uzskatīja, ka jāturpina pētīt iespējamā saistība starp folkodīna lietošanu un ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītu anafilaksi. Šajā nolūkā reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic gadījumu kontroles pētījums, kā aprakstīts šī atzinuma III pielikumā. Pētījuma protokola projekts jāiesniedz *CHMP* trīs mēnešu laikā pēc Komisijas atzinuma.

Uzskatot sekojošo par šīs procedūras daļu:

- *CHMP* jau novērtēja pašlaik pieejamus pierādījumus no dalībvalstīm saistībā ar šo jautājumu un novērtēšanas laikā varēja noteikt to trūkumus;
- *CHMP* pārskatīšanas procedūras laikā ir izskatījusi sākotnējos pētījuma protokola priekšlikumus, ko iesniedza dažādi RAĪ.

Komiteja uzskata, ka ir svarīgi koordinēt gadījumu kontroles pētījuma protokola izskatīšanu ar mērķi nodrošināt, ka pētījumi ir piemēroti tādu datu iegūšanai, kas nepieciešami, lai noteiktu iespējamu saistību starp folkodīna lietošanu un ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītām anafilaktiskām reakcijām.

Pamatojums par reģistrācijas apliecības saglabāšanu

Komiteja pārskatīja pieejamos datus par folkodīna drošumu un efektivitāti, jo īpaši datus, kas apliecina saikni starp folkodīna lietošanu un ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītas anafilakses veidošanos.

Komiteja uzskatīja, ka pierādījumi par saistību starp folkodīna lietošanu ar neiromuskulāriem blokatoriem saistītas anafilakses veidošanos ir atkarīgi no apstākļiem, nav pilnībā viendabīgi un tādēļ neatbalsta secinājumu, ka ir nozīmīgs krusteniskas sensibilizācijas risks ar neiromuskulāriem blokatoriem un turpmāku anafilakses veidošanos operācijas laikā.

Tāpat Komiteja atzina, ka klīnisko pētījumu un plašās pēcreģistrācijas lietošanas dati pierāda folkodīna efektivitāti neproduktīva klepus ārstēšanā.

Tādēļ Komiteja secināja, ka, pamatojoties uz pašlaik pieejamo informāciju, folkodīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība, ārstējot neproduktīvu klepu, normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva.

Komiteja ieteica saglabāt reģistrācijas apliecības I pielikumā minētajām zālēm.

Reģistrācijas apliecības ietekmējošie nosacījumi ir izklāstīti III pielikumā.