

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do  
obrotu przedstawione przez EMA**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne posumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających folkodynę (patrz aneks I)**

#### *Informacje ogólne*

Folkodyna jest opiatem o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym stosowanym w objawowym leczeniu kaszlu i przeziębienia u dzieci i dorosłych. Pierwsze badania kliniczne, dotyczące skuteczności folkodyny jako leku przeciwkaszlowego, pochodzą z lat 50. XX wieku. W Unii Europejskiej folkodyna jest od dziesięcioleci dostępna w obrocie jako lek wydawany na receptę albo lek dostępny bez recepty na podstawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu obecnie obowiązujących w Belgii, we Francji, w Hiszpanii, Irlandii, na Litwie, w Luksemburgu, na Malcie, w Słowenii i Wielkiej Brytanii.

W dniu 28 stycznia 2011 r. Francja wszczęła procedurę arbitrażu na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Zwrócono się do CHMP o wydanie opinii dotyczącej celowości utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających folkodynę.

Zastrzeżenia francuskiej agencji leków wynikają z potencjalnego ryzyka, że stosowanie folkodyny może prowadzić do powstawania IgE-zależnego uczulenia na środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (ang. neuromuscular blocking agents, NMBA). Opublikowano prace sugerujące istnienie związku pomiędzy stosowaniem folkodyny a krzyżowym uczuleniem na NMBA prowadzącym do rozwoju reakcji anafilaktycznych podczas zabiegu chirurgicznego. Opublikowane dane dotyczą głównie Norwegii i Szwecji gdzie folkodyna nie jest już dostępna w obrocie. We Francji dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych wskazują na 25-procentowy wzrost liczby przypadków wstrząsu anafilaktycznego po podaniu NMBA w okresie 2008/2009 r. w porównaniu do okresu 2003/2004 r. Zbiega się on z 9-procentowym zwiększeniem stosowania produktów leczniczych zawierających folkodynę we Francji pomiędzy tymi dwoma okresami. W wyniku tego francuska agencja leków zmieniła status leków zawierających folkodynę na wydawane wyłącznie z przepisu lekarza i wszczęła niniejszą procedurę arbitrażu.

#### *Dyskusja naukowa*

W ostatnich dziesięcioleciach produkty lecznicze zawierające folkodynę były stosowane w szerokim zakresie, co umożliwiło zebranie znacznej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa. Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych, piśmiennictwie i podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu stanowią zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia psychiczne, które są znanymi i często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku opiatów. Istniejące dane wydają się wskazywać, że folkodyna jest przynajmniej tak samo bezpieczna jak kodeina, a jej korzyścią jest brak takiego samego potencjału do wywoływania uzależnienia.

W ostatnich latach obserwacje zespołu badaczy z Norwegii doprowadziły do wysnucia hipotezy, że wysoka częstość stosowania mikstur przeciwkaszlowych w tym kraju miała związek ze wzrostem występowania przeciwciał z klasy IgE przeciw folkodynie, morfinie i suksametonium i w rezultacie z większą częstością występowania pobudzanych przez IgE reakcji anafilaktycznych po podaniu NMBA<sup>1,2</sup>. Na podstawie analiz immunologicznych, w których oceniono częstość występowania przeciwciał przeciwko tym substancjom czynnym w różnych populacjach i częstości zgłaszania reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem NMBA podczas znieczulenia naukowcy doszli do wniosku, że wycofanie folkodyny z obrotu w Norwegii doprowadziło, w okresie 1–2 lat, do znacznego stopnia obniżenia poziomu przeciwciał IgE i poziomu przeciwciał IgE przeciwko folkodynie, a w okresie 3 lat — do zmniejszenia częstości występowania anafilaksji po podaniu NMBA. Dane ze Szwecji, gdzie od lat 80. XX w. folkodyna jest niedostępna w obrocie wskazują, tak jak w Norwegii, na zmniejszanie w miarę upływu czasu częstości występowania IgE-zależnego

---

<sup>1</sup> Johansson SGO i wsp. Spożycie folkodyny w kraju i występowanie IgE-zależnego uczulenia; badanie wieloośrodkowe. *Allergy* 2010, IV; 65 (4): 498-502.

<sup>2</sup> Florvaag E, Johansson SGO, Irgens A, de Pater GH. IgE-zależne uczulenie na środek przeciwkaszlowy folkodynę i wpływ jego wycofania z obrotu w Norwegii. *Allergy* 2011; 66: 955-960.

uczulenia na folkodynę równolegle ze zmniejszaniem liczby przypadków anafilaksji związanej ze stosowaniem NMBA<sup>3</sup>.

Dowody potwierdzające tę hipotezę pochodzą z badań ekologicznych przeprowadzonych przez jeden zespół badaczy, w których polegano na spontanicznych zgłoszeniach działań niepożądanych po podaniu NMBA. Dane ze Szwecji i Norwegii wydają się zgodne, jednakże obserwacje te można wytłumaczyć wpływem innych czynników. W ostatnich latach norweska sieć zgłoszeń przypadków anafilaksji w czasie znieczulenia ogólnego była mniej promowana, zatem istnieje możliwość, że obserwowany spadek zgłoszeń nie odzwierciedla rzeczywistej niższej częstości występowania. Zwrócono także uwagę, że w Norwegii pomimo zmniejszenia liczby zgłoszeń przypadków anafilaksji od czasu wycofania folkodyny nie zaobserwowano zmiany stopnia nasilenia zgłaszanych reakcji. Większość zgłaszanych przypadków stanowią nadal reakcje klasy II i III, tak samo jak w czasie, kiedy folkodyna była jeszcze dostępna w obrocie.

Dalsze wątpliwości dotyczące wiarygodności danych budzi brak zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktycznych pobudzanych przez IgE po podaniu NMBA w Szwecji od roku 1990, ponieważ, niezależnie od stosowania folkodyny NMBA nadal mogą wywoływać reakcje anafilaktyczne, a dane szwedzkie nie odzwierciedlają tej zakładanej podstawowej częstości występowania.

W przypadku państw o małej liczbie mieszkańców, jakimi są Norwegia (4,8 mln) i Szwecja (9,3 mln) w wyjaśnieniu tych odkryć znaczenie mogą mieć inne czynniki współistniejące, takie jak zmiana procedur stosowanych podczas znieczulenia, rodzaj produktów stosowanych podczas znieczulenia i ogólne stosowanie NMBA.

Nawet przy założeniu, że istnieje biologiczne prawdopodobieństwo uczulenia na folkodynę i że spontaniczne zgłoszenia przypadków odzwierciedlają rzeczywistą częstość występowania reakcji anafilaktycznych podczas zabiegów chirurgicznych za ich występowanie odpowiedzialne mogą być również różne inne czynniki. Jeśli rzeczywiście inne substancje zawierające czwartorzędowe jony amonowe mają zdolność wzbudzania uczulenia krzyżowego na NMBA i jeśli takie substancje znajdują się w wielu produktach obecnych w gospodarstwach domowych swoistość IgE wobec folkodyny musi być poddana pod wątpliwość. To może tłumaczyć, dlaczego dane z krajów, takich jak USA i Holandia nie pasują do hipotezy folkodyny: w tych krajach pomimo braku dostępności folkodyny stwierdzono wysoką częstość występowania przeciwciał IgE przeciwko folkodynie i morfinie. Wreszcie, nawet jeśli częstość występowania uczulenia jest wysoka, kliniczne znaczenie tych odkryć jest niejasne.

Kolejnym zagadnieniem wymagającym rozważenia jest rzadkie występowanie reakcji anafilaktycznych na samą folkodynę. Opisano bardzo niewielką liczbę przypadków dla substancji, która jest szeroko stosowana od dziesięcioleci, a w niektórych państwach jest nawet dostępna bez recepty.

W celu uzyskania porady w tej kwestii CHMP skonsultował się z powołaną ad hoc grupą ekspertów, w której skład weszli głównie immunolodzy i anestezjolodzy. Opinie grupy w odniesieniu do mocy dowodów na poparcie związku pomiędzy ekspozycją na folkodynę i reakcjami uczuleniowymi na NMBA były podzielone, jednakże uznano, że jest to kwestia, która wymaga dalszych badań.

Większość ekspertów uznała, że chociaż istnieje możliwość uczulenia na folkodynę i rozwoju reakcji alergicznej po podaniu NMBA obecnie istniejące dowody są słabe, głównie z uwagi na niezgodności i obciążenie metodologiczne. Na poparcie tej opinii niektórzy eksperci powołali się na dane amerykańskie wskazujące na istnienie uczulenia nawet przy braku stosowania folkodyny, co umacnia pogląd, że inne substancje są w stanie wywołać ten rodzaj uczulenia krzyżowego. Inni eksperci zakwestionowali swoistość testów stosowanych przez grupę badaczy norweskich w celu wykrycia IgE-zależnego uczulenia na folkodynę, zwrócili uwagę na brak ścisłych kryteriów kwalifikacji anafilaksji podczas badań (np. włączenie przypadków ustępujących samoistnie lub przypadków o łagodnym przebiegu) i odnieśli się także do zastosowania spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w celu ustalenia częstości występowania anafilaksji związanej z NMBA. Wyrażono rozbieżne opinie w odniesieniu do mocy dowodów epidemiologicznych, których podstawą były doświadczenia szwedzkie i norweskie i pseudoeksperyment wynikający z odstawienia leku w tych dwóch państwach w różnym czasie oraz biologicznego prawdopodobieństwa tej hipotezy.

---

<sup>3</sup> Johansson SGO i wsp. Anafilaksja wywołana przez folkodynę w Szwecji przed 30 laty. *Allergy* 2009; 64: 820-821.

Eksperci uznali także, że decyzja o zastosowaniu NMBA opiera się na potrzebie klinicznej i nie można jej uniknąć niezależnie od stosowania folkodyny w przeszłości. Dlatego obecnie nie przeprowadza się badania ekspozycji na folkodynę przed znieczuleniem, co byłoby procesem trudnym, jako że większość pacjentów albo nie będzie wiedziała, albo nie będzie pamiętała, że ją stosowała. Uznano, że badanie ekspozycji na folkodynę, kiedy w rzeczywistej sytuacji życiowej specjaliści nie są w stanie uwzględnić tego czynnika w praktyce klinicznej nie przyniesie korzyści i nie wpłynie na praktykę stosowaną podczas znieczulenia.

Wiele publikacji naukowych wskazuje na ośrodkowe działanie przeciwkaszlowe opiatów i w szczególności folkodyna jest stosowana w tym wskazaniu od lat 50. XX wieku. Jako że jest to stary produkt leczniczy, metodologia stosowana w większości badań dotyczących skuteczności folkodyny w świetle nowoczesnych standardów będzie uznana za słabą. W większości badań nie było odpowiednich grup kontrolnych, w których stosowano aktywne leczenie lub placebo, a w niektórych badaniach stosowano leki złożone, co sprawia, że trudno jest wyodrębnić i zmierzyć skuteczność pojedynczego składnika — folkodyny. Nie przeprowadzono badania do oceny długoterminowego wpływu folkodyny. Niemniej jednak istniejące dane są zgodne i potwierdzają skuteczność folkodyny w leczeniu ostrego suchego kaszlu.

W najnowszym badaniu przeprowadzonym przez Zambona, z randomizacją i ślepą próbą opublikowanym w 2006 r., w którym porównano folkodynę i dekstrometorfan wykazano zbliżoną skuteczność tych leków w łagodzeniu suchego kaszlu. Badanie to ma ograniczenia, takie jak brak grupy kontrolnej placebo oraz niezatwierdzony i subiektywny charakter wyników (częstość i nasilenie kaszlu), ale wpływ obserwowano bardzo wcześnie w przebiegu leczenia. Wyniki potwierdzają skuteczność folkodyny w leczeniu ostrego suchego kaszlu.

#### *Wnioski i zalecenia*

Po rozważeniu wszystkich powyżej omówionych kwestii CHMP uznał, że dowody na związek pomiędzy stosowaniem folkodyny a reakcjami anafilaktycznymi po podaniu NMBA są pośrednie, niezupełnie zgodne i nie popierają wniosku, że istnieje istotne ryzyko krzyżowego uczulenia na NMBA i w następstwie rozwoju anafilaksji podczas zabiegu chirurgicznego. Aby wyjaśnić możliwość związku pomiędzy stosowaniem folkodyny a anafilaksją związaną z NMBA, potrzebne są dalsze dane.

Dlatego Komitet uznał, że na podstawie obecnie dostępnych danych korzyści wynikające ze stosowania folkodyny w leczeniu suchego kaszlu przewyższają ryzyko, a stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających folkodynę w leczeniu suchego kaszlu jest korzystny w normalnych warunkach stosowania. Tak więc Komitet zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających folkodynę.

Niemniej jednak Komitet uznał, że należy prowadzić dalsze badania dotyczące możliwości związku pomiędzy stosowaniem folkodyny a anafilaksją związaną ze stosowaniem NMBA. W tym celu podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinny przeprowadzić badanie kliniczno-kontrolne zgodnie z opisem zamieszczonym w aneksie III do tej opinii. Projekt protokołu badania należy przedłożyć CHMP w ciągu 3 miesięcy od wydania opinii przez Komisję.

Biorąc pod uwagę, że w ramach tej procedury:

- CHMP ocenił już dostępne obecnie dowody przekazane z państw członkowskich na ten temat i podczas oceny mógł stwierdzić braki.
  - wstępne propozycje protokołu badania przekazane przez różne podmioty odpowiedzialne zostały już poddane przeglądowi przez CHMP podczas niniejszej procedury arbitrażu,
- Komitet uważa, że ważna jest koordynacja przeglądu protokołu badania kontrolnego w celu zagwarantowania, że badania są odpowiednie do uzyskania danych koniecznych do oceny możliwości związku pomiędzy stosowaniem folkodyny a reakcjami anafilaktycznymi związanymi z NMBA.

## **Podstawy utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Komitet dokonał oceny dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności folkodyny, w szczególności danych na poparcie związku pomiędzy stosowaniem folkodyny a rozwojem anafilaksji związanej z NMBA.

Komitet uznał, że dowody na potwierdzenie związku pomiędzy stosowaniem folkodyny a rozwojem anafilaksji związanej z NMBA są pośrednie, niezupełnie zgodne i zatem nie popierają wniosku, że istnieje istotne ryzyko uczulenia krzyżowego na NMBA i w następstwie rozwoju anafilaksji podczas zabiegu chirurgicznego.

Komitet uznał także, że dane z badań klinicznych i obserwacje po wprowadzeniu do obrotu przy szerokim zakresie stosowania wskazują na skuteczność folkodyny w leczeniu suchego kaszlu.

Dlatego Komitet uznał, że na podstawie obecnie dostępnych danych stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających folkodynę w leczeniu suchego kaszlu jest korzystny w normalnych warunkach stosowania.

Komitet zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w aneksie I.

Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zamieszczono w aneksie III.