



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Pytania i odpowiedzi dotyczące oceny pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających folkodynę

Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami

Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania folkodyny przeprowadzoną z powodu zastrzeżeń, że jej stosowanie może stwarzać ryzyko rozwoju reakcji anafilaktycznych (poważnych reakcji alergicznych) na środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe stosowane podczas zabiegu chirurgicznego. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że obecnie istniejące dowody potwierdzające ryzyko są słabe i że korzyści ze stosowania folkodyny nadal przewyższają ryzyko. Dlatego też Komitet zalecił utrzymanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leków zawierających folkodynę na terenie całej Unii Europejskiej (UE).

Co to jest folkodyna?

Folkodyna jest lekiem opioidowym stosowanym w leczeniu suchego kaszlu u dzieci i osób dorosłych. Działa bezpośrednio w mózgu, zmniejszając odruch kaszlowy poprzez osłabienie sygnałów nerwowych przekazywanych mięśniom biorącym udział w kaszlu.

Folkodyna jest stosowana jako lek przeciwkaszlowy od lat 50. XX wieku. Leki zawierające folkodynę są obecnie zatwierdzone w UE w Belgii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, na Litwie, w Luksemburgu, na Malcie, w Słowenii i Wielkiej Brytanii jako leki wydawane z przepisu lekarza lub bez recepty. Mogą być dostępne w postaci syropów, roztworów doustnych, czopków, tabletek i kapsułek pod różnymi nazwami handlowymi oraz jako leki generyczne.

Dlaczego dokonano ponownej oceny folkodyny?

W czasie oceny leki zawierające folkodynę były wycofane z obrotu w Szwecji (w latach 80. XX wieku) i Norwegii (w 2007 r.). W 2009 r. opublikowano badanie wskazujące, że zmniejszenie spożycia folkodyny w tych krajach miało związek ze spadkiem liczby zgłoszeń reakcji anafilaktycznych na środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (ang. neuromuscular blocking agents, NMBA). NMBA stosuje się w nagłych zabiegach szpitalnych w celu zapobiegania samoistnym ruchom mięśni podczas zabiegu chirurgicznego. W kolejnych publikacjach tych samych autorów z 2010 r. i z 2011 r. podtrzymano hipotezę, że folkodyna może zwiększać prawdopodobieństwo występowania reakcji anafilaktycznej po ekspozycji na NMBA. We Francji dane ze zgłoszeń spontanicznych także wskazały na



25% wzrost częstości występowania reakcji anafilaktycznych, który zbiegł się z 9% wzrostem stosowania folkodyny.

W wyniku tego francuski urząd ds. rejestracji leków zmienił status tych leków we Francji z wydawanych bez recepty na wydawane z przepisu lekarza i wystąpił do CHMP o przeprowadzenie pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka i wydania opinii dotyczącej zasadności utrzymania, zmiany, zawieszenia, bądź wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających folkodynę.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

CHMP ocenił wszystkie dostępne dane dotyczące wpływu folkodyny jako leku przeciwkaszlowego. W celu oceny bezpieczeństwa Komitet dokonał przeglądu wyników badań przedklinicznych i klinicznych, danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, wyników badań epidemiologicznych i danych z opublikowanej literatury naukowej. W celu uzyskania porady powołano także grupę ekspertów z dziedziny immunologii i anestezjologii.

Jakie są wnioski CHMP?

W odniesieniu do korzyści ze stosowania folkodyny CHMP zwrócił uwagę, że ogromna liczba danych wskazuje na skuteczność opioidów w leczeniu suchego kaszlu i że folkodyna jest stosowana od dziesięcioleci. W odniesieniu do bezpieczeństwa folkodyny - większość działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania folkodyny stanowią powszechnie obserwowane działania niepożądane leków opioidowych.

Hipoteza, że stosowanie folkodyny może wzbudzać reakcje anafilaktyczne na NMBA opiera się na wytwarzaniu w organizmie przeciwciał przeciwko folkodynie, co prowadzi do rozwoju reakcji po podaniu NMBA (uczulenie krzyżowe). CHMP uznał, że chociaż istnieje takie biologiczne prawdopodobieństwo, dostępne dane są słabe i nie do końca spójne. Komitet zwrócił uwagę, że w badaniu przeprowadzonym w Szwecji i w Norwegii oceniano zmiany w częstości zgłoszeń działań niepożądanych na NMBA po wycofaniu tych leków, bez ustalenia w przekonujący sposób związku przyczynowego ze stosowaniem folkodyny. Uczulenie krzyżowe było obserwowane także w krajach, gdzie folkodyna nie jest dostępna w obrocie, co wskazuje, że inne substancje mogą także wzbudzać uczulenie krzyżowe i że obserwowane zmiany częstości zgłoszeń można wyjaśnić w inny sposób. Dlatego CHMP uznał, że obecnie istniejące dowody nie popierają wniosku, że stosowanie leków zawierających folkodynę stwarza zagrożenie rozwojem reakcji anafilaktycznych na NMBA. Niezależnie od tego Komitet zalecił przeprowadzenie nowego badania po wprowadzeniu do obrotu w celu zbadania możliwości związku pomiędzy folkodyną a występowaniem reakcji anafilaktycznych po podaniu NMBA.

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej w obrębie Komitetu, CHMP uznał, że korzyści wynikające ze stosowania folkodyny nadal przewyższają ryzyko, i dlatego zalecił utrzymanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych leków.

Jakie są zalecenia dla pacjentów i pracowników służby zdrowia?

- Pacjentom i pracownikom służby zdrowia przypomina się, że korzyści ze stosowania folkodyny nadal przewyższają ryzyko w leczeniu suchego kaszlu. Nie wykryto nowych zagrożeń w związku ze stosowaniem folkodyny.
- Pacjenci stosujący leki zawierające folkodynę mogą je nadal stosować a w razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących otrzymywanego leczenia powinni poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 17 lutego 2012 r.