



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vprašanja in odgovori v zvezi s pregledom dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin

Rezultat postopka v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena

Evropska agencija za zdravila je zaključila pregled varnosti in učinkovitosti folkodina, saj je bila izražena skrb, da se lahko zaradi njegove uporabe pri bolnikih pojavi tveganje za razvoj anafilaktičnih (hudih alergijskih) reakcij na blokatorje živčnomišičnega prenosa, ki se uporabljajo med operacijami. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je zaključil, da so obstoječi dokazi o tveganju neprepričljivi in da koristi uporabe folkodina še naprej odtehtajo njegova tveganja. Zato je priporočil, da se v vsej Evropski uniji (EU) ohranijo vsa dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin.

Kaj je folkodin?

Folkodin je opioidno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje neproduktivnega (suhega) kašlja pri otrocih in odraslih. Deluje neposredno v možganih, kjer zavre refleks kašlja z zmanjšanjem živčnih signalov, ki se pošiljajo mišicam, ki sodelujejo pri kašlju.

Folkodin se uporablja kot zdravilo za pomirjanje kašlja od petdesetih let prejšnjega stoletja. Zdravila, ki vsebujejo folkodin, so trenutno odobrena v EU v Belgiji, Franciji, na Irskem, v Litvi, Luksemburgu, na Malti, v Sloveniji, Španiji in Združenem kraljestvu, kjer so bodisi na recept ali v prosti prodaji. Kot sirupi, peroralne raztopine, svečke, tablete in kapsule so na voljo pod različnimi tržnimi imeni in kot generična zdravila.

Zakaj je bil folkodin pregledan?

V času pregleda so zdravila, ki vsebujejo folkodin, umaknili s trga na Švedskem (v osemdesetih letih prejšnjega stoletja) in Norveškem (leta 2007). Leta 2009 je bila objavljena študija, ki nakazuje, da je bilo zmanjšanje porabe folkodina v teh državah povezano z manjšim številom poročil o anafilaktičnih reakcijah na blokatorje živčnomišičnega prenosa. Blokatorji živčnomišičnega prenosa se uporabljajo v urgentnih bolnišničnih postopkih za preprečevanje spontanega mišičnega gibov med operacijo. Nadaljnje objave istih avtorjev iz let 2010 in 2011 so podprle hipotezo, da lahko uporaba folkodina poveča verjetnost anafilaktične reakcije pri bolnikih, izpostavljenih blokatorjem živčnomišičnega prenosa. V



Franciji podatki iz spontanih poročil kažejo na 25-odstotno povečanje anafilaktičnih reakcij na blokatorje živčnomišičnega prenosa, kar sovpada z 9-odstotnim povečanjem uporabe folkodina.

Posledično je francoska regulativna agencija za zdravila spremenila status predpisovanja za ta zdravila v Franciji iz zdravil, na voljo brez recepta, na zdravila na zdravniški recept, in zaprosila CHMP, da opravi popolno oceno razmerja med tveganji in koristmi za folkodin ter izda mnenje, ali naj se dovoljenje za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin, v EU ohrani, spremeni, začasno odvzame ali umakne.

Katere podatke je CHMP pregledal?

CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke o učinkih folkodina kot sredstva za pomirjanje kašlja. Za oceno varnosti je Odbor pregledal rezultate predkliničnih in kliničnih študij, podatke iz obdobja trženja, epidemiološke študije in podatke iz objavljene literature. Za nasvet je zaprosil tudi skupino strokovnjakov za imunologijo in anestezijo.

Kakšni so zaključki CHMP?

V zvezi s koristmi folkodina je CHMP navedel, da obstajajo številni podatki, ki dokazujejo učinkovitost opioidov pri obvladovanju neproduktivnega kašlja, in da se folkodin uporablja že več desetletij. V zvezi z varnostjo folkodina je večina neželenih učinkov, o katerih poročajo pri uporabi folkodina, enaka kot pri drugih opioidnih zdravilih.

Hipoteza, da lahko uporaba folkodina sproži anafilaktične reakcije na blokatorje živčnomišičnega prenosa, temelji na tem, da v telesu nastajajo protitelesa proti folkodinu, ki sčasoma sprožijo reakcijo na blokatorje živčnomišičnega prenosa („križna senzibilizacija“). Čeprav je to biološko verjetno, CHMP meni, da so razpoložljivi podatki neprepričljivi in ne povsem dosledni. Odbor je opozoril, da obravnavajo študije na Švedskem in Norveškem spremembe v stopnji poročanja neželenih učinkov na blokatorje živčnomišičnega prenosa po ukinitvi uporabe teh zdravil, vendar prepričljive vzročne zveze z uporabo folkodina ne vzpostavijo. Križno senzibilizacijo so opazili tudi v državah, v katerih folkodin ni na trgu, kar kaže na to, da lahko križno senzibilizacijo sprožijo tudi druge snovi in da je mogoče opažene spremembe v stopnjah poročanja razložiti z drugimi dejavniki. Zato je CHMP zaključil, da obstoječi dokazi ne podpirajo sklepa, da predstavlja uporaba zdravil, ki vsebujejo folkodin, tveganje za razvoj anafilaktičnih reakcij na blokatorje živčnomišičnega prenosa. Odbor je kljub temu priporočil izvedbo nove študije v obdobju trženja, ki naj prouči možno povezavo med folkodinom in anafilaktičnimi reakcijami na blokatorje živčnomišičnega prenosa.

Na podlagi ocene trenutno razpoložljivih podatkov in znanstvene razprave v Odboru je CHMP zaključil, da koristi zdravil, ki vsebujejo folkodin, še naprej odtehtajo tveganja, in zato priporočil, da se vsa dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo.

Kakšna so priporočila za bolnike in zdravstvene delavce?

- Bolnike in zdravstvene delavce je treba opomniti, da koristi uporabe folkodina še naprej odtehtajo tveganja pri zdravljenju neproduktivnega kašlja. Novih tveganj zaradi uporabe folkodina niso opredelili.
- Bolniki, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo folkodin, lahko to nadaljujejo. Če imajo kakršna koli vprašanja o svojem zdravljenju, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 17. februarja 2012.