

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Фолкодинът е алкалоид морфинан, който е производно на морфина с 2-морфолиноетилова група на 3-то място. Лекарството е опиат, който действа директно върху продълговатия мозък (*medulla oblongata*), където се намира центърът на кашлицата на централната нервна система (ЦНС), и се използва за лечение на кашлица и симптоми на настинка при деца и възрастни.

Фолкодин се използва като средство за потискане на кашлицата от 50-те години на XX в. В Европейския съюз (ЕС) лекарствата, съдържащи фолкодин, са одобрени понастоящем в седем държави — членки на ЕС (ДЧ): Белгия, Хърватия, Франция, Ирландия, Литва, Люксембург и Словения. Продукти, съдържащи фолкодин, се предлагат и в Северна Ирландия. Продуктите, съдържащи фолкодин, се предлагат в държавите — членки на ЕС, за симптоматично лечение на остра суха, непродуктивна кашлица при възрастни и деца. Възрастовата граница за употреба при деца варира при различните разрешени продукти, като най-ниската разрешена възрастова граница е 30 месеца. Лекарствени продукти, съдържащи фолкодин, се предлагат със или без лекарско предписание. Продуктите, които се предлагат без лекарско предписание, са с ограничена продължителност на употреба до няколко дни, след което трябва да се потърси консултация с медицинско лице, което е в съответствие с общите насоки за продукти, отпускани без лекарско предписание. Кумулативната експозиция за всички продукти във всички държави от ЕС е приблизително 1 025 437 089 пациенто-години. Експозицията е най-висока във Франция, където кумулативната експозиция е приблизително 1 022 141 456 пациенто-години.

През 2011 г. ANSM започва сезиране по член 31 относно потенциален риск от сенсibiliзация на IgE към невромускулни блокиращи агенти (NMBA), като атракуриум, цисатракуриум, мивакуриум, панкурониум, рокурониум, суксаметониум и векурониум, при приложение на фолкодин. Сезирането е предизвикано след публикуване на данни от литературата, в които се предполага връзка между използването на фолкодин и кръстосаната сенсibiliзация спрямо NMBA, водеща до анафилактични реакции по време на анестезия. Публикуваните данни се отнасят главно за Норвегия и Швеция, където фолкодин вече не се предлага на пазара. Във Франция според спонтанно съобщените данни е налице 25 % увеличение в броя на анафилактичните шокове към NMBA през периода 2008/2009 г. в сравнение с периода 2003/2004 г. Това съвпада с 9 % увеличение на използването на продукти, съдържащи фолкодин, във Франция между двата периода. В резултат на това ANSM промени статута на предписване на лекарства, съдържащи фолкодин, към отпускане само по лекарско предписание и извърши сезиране по член 31.

След задълбочен преглед на наличните данни по време на процедурата по сезиране през 2011 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) установи, че доказателствата за връзка между употребата на фолкодин и свързана с NMBA анафилаксия са косвени, не са изцяло последователни и не подкрепят заключението, че съществува значителен риск от кръстосана сенсibiliзация към NMBA и последващо развитие на анафилаксия по време на операция. Въпреки това CHMP също така заключи, че е необходимо допълнително проучване на евентуалната връзка между употребата на фолкодин и възникването на свързана с NMBA анафилаксия. В резултат на това сезиране се налага да бъде проведено PASS (проучване на безопасността след получаване на разрешение).

Междувременно през 2021 г. австралийски екип (Sadleir et al. 2021 г.) публикува резултатите от моноцентрично проучване, проведено в Западна Австралия, което сравнява група пациенти с анафилаксия към NMBA (т.е. рокурониум и векурониум) при група пациенти, които са имали анафилаксия към цефазолин. Резултатите подчертават ролята на затлъстяването като рисков фактор за свързана с NMBA анафилаксия и показват, че употребата на фолкодин е свързана с много значителен риск от анафилаксия към мускулни релаксанти NMBA. Това проучване е оценено по време на процедурата за еднократна оценка на фолкодин съгласно периодичния

актуализиран доклад за безопасност (PSUSA), приключила през 2022 г. (PSUSA/00002396/202105). В резултат на оценката, независимо от различните практики за анестезия, а оттам и факта, че резултатите от австралийското проучване не могат да бъдат изцяло екстраполирани към ЕС, Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) счита, че не може да се изключи причинно-следствена връзка между фолкодин и кръстосаната реактивност спрямо NMBA, и препоръча, докато се изчакват резултатите от проучването ALPHO, да бъде актуализирана информацията за продукта за всички продукти, съдържащи фолкодин (включително фиксирани дозови комбинации), за да бъдат предупредени пациентите и медицинските специалисти (МС), че е съобщена кръстосана реактивност между фолкодин и NMBA, водеща до сериозни алергични реакции (анафилаксия).

На 30 юни 2022 г. френската агенция по лекарствата (ANSM) получи предварителните резултати от проучването ALPHO — проучването за безопасност след получаване на разрешение (PASS), в което се оценява рискът от анафилаксия спрямо NMBA след употреба на фолкодин, проведено като условие за предоставяне на разрешения за употреба на съдържащи фолкодин лекарствени продукти, наложено след предишното сезиране през 2011 г. Резултатите от проучването показват статистически значима връзка между експозицията на фолкодин и риска от свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията.

Въз основа на тези нови данни, които са в съответствие с австралийското проучване, проведено от Sadleir et al, ANSM разглежда хипотезата, че употребата на фолкодин вероятно се свързва с риск от непредвидима свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията, както е потвърдено. Дори ако австралийското проучване е показало, че употребата на фолкодин може да представлява рисков фактор на анафилаксия спрямо NMBA, резултатите от това моноцентрично проучване не могат да бъдат изцяло екстраполирани към ЕС поради различните практики за анестезия. Проучването ALPHO е наложено след сезирането през 2011 г. като условие за издаване на разрешение за употреба в ЕС и предоставя по-надеждни резултати съгласно методологията (многоцентрово проучване, проведено в ЕС при значителен брой пациенти).

В светлината на новите данни от проучването PASS, като се има предвид сериозността и непредвидимостта на този риск, както и фактът, че лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, се използват за лечение на неживотозастрашаващи функционални симптоми (непродуктивна кашлица), ANSM е на мнение, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, вече не е благоприятно и обмисля спиране на разрешенията за употреба на тези продукти във Франция.

На 19 август 2022 г. Френската агенция по лекарствата (ANSM) започна спешна процедура на Съюза по член 107и от Директива 2001/83/ЕО и поиска от PRAC да оцени въздействието на описаните по-горе опасения за съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, и да издаде препоръка относно това дали разрешението(ята) за употреба на тези продукти трябва да бъде(ат) продължено(и), изменено(и), спряно(спрени) или оттеглено(и).

На 1 декември 2022 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

### **Общо резюме на научната оценка на PRAC**

Според съвкупността от наличните данни ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, при симптоматично лечение на непродуктивна кашлица се счита за установена, като се вземат предвид разрешенията за употреба на тези лекарствени продукти, както и заключенията относно ефикасността в предишното сезиране на CHMP през 2011 г. След

посоченото по-горе сезиране не са получени нови данни относно ефикасността. От гледна точка на общия профил на безопасност на фолкодин, по-голямата част от нежеланите лекарствени реакции принадлежат към стомашно-чревни и психични нарушения, подобно на други опиоиди. В същото време съобщаваните през годините случаи и резултати от проучвания предизвикват опасения, че пациентите, лекувани с фолкодин, може да бъдат изложени на риск от алергични реакции и дори анафилактични реакции към други вещества, по-специално алергени с четвъртичен амониев йон, напр. NMBA.

CHMP извърши преглед през 2011 г. по отношение на този риск и счита, че доказателствата за връзка между фолкодин и свързана с NMBA анафилаксия са косвени и не напълно последователни. Въпреки това CHMP заключава, че е необходимо допълнително проучване относно възможността за връзка между употребата на фолкодин и свързана с NMBA анафилаксия. В резултат на сезирането е наложено провеждането на PASS (проучване за безопасност след получаване на разрешение). Резултатите от това проучване, наречено ALPHO, стават достъпни през 2022 г. и са подробно оценени в настоящия преглед на безопасността. Резултатите от проучването ALPHO показват статистически значима връзка между употребата на фолкодин през 12-те месеца, предшествващи анестезията, и риска от свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията (ИЛИ коригирана=4,2 CI 95 % [2,5; 6,9]). Въпреки някои установени ограничения на проучването, данните от него показват връзка между риска от свързана с NMBA анафилаксия и предишната употреба на фолкодин, която не може да бъде отхвърлена от други ефекти или предубеждения. Освен това резултатите от проучването ALPHO допринасят за натрупване на доказателства от доклади от литературата и предишни епидемиологични проучвания, че фолкодин е важен рисков фактор за свързана с NMBA анафилаксия. Поради това PRAC е на мнение, че въз основа на всички доказателства може да се счита, че е налице достатъчна установена причинно-следствена връзка между употребата на фолкодин и свързаната с NMBA анафилаксия.

Необходимо е също да се подчертае, че въпреки малкия брой документирані случаи на анафилаксия конкретно спрямо фолкодин, анафилаксия в периоперативния период (включително анафилаксия към NMBA) е сериозно и животозастрашаващо медицинско състояние, което възниква рядко (1/10 000 процедури за анестезия), но е с относително висока смъртност (4—6 %). Поради това следва да се предприемат всички налични мерки за намаляване на неговата честота. Както е обсъдено в точка 2.2.4, следва да се отбележи, че по-широк набор от агенти може да предизвика кръстосана сенсибилизация към NMBA и да причини свързана с NMBA анафилаксия. В проучването ALPHO експозицията на такива средства представлява риск от объркване. Възможно е обаче експозицията на тези агенти, например експозиция на четвъртични амониеви йони по време на работа, да не може да се идентифицира или напълно да се предотврати, или да се сведе до минимум. Въз основа на разгледаните доказателства фолкодин е идентифициран като рисков фактор за свързана с NMBA анафилаксия, независимо от други рискови фактори. Важно е да се отбележи, че епидемиологичните проучвания показват значително намаляване на броя на случаите на анафилаксия в периоперативния период след отстраняването от пазара на лекарствени продукти, съдържащи фолкодин. Това се подкрепя от проучване, проведено в Норвегия, когато шест години след изтеглянето от норвежкия пазар на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, населението в страната става значително по-малко чувствително към IgE и клинично по-толерантно към NMBA (De Pater, 2017 г.). Тези резултати показват възможното въздействие на мерките по отношение на употребата на фолкодин.

В контекста на процедурата и като има предвид доказателствата, разгледани и отбелязани по-горе, PRAC обсъди потенциални мерки, които биха свели до минимум риска от свързана с NMBA анафилаксия до приемливо ниво, например ограничаване на показанията, актуализации на

информацията за продуктите, промяна на статуса на „само по лекарско предписание“, сигнална карта на пациента и разпространение на директно съобщение до медицинските специалисти (ДНРС). Като цяло мерките за свеждане до минимум на риска (RMM) не се считат от PRAC за подходящи и ефективни мерки за намаляване до приемливо ниво на риска от свързана с NMBA анафилаксия при пациенти, лекувани преди това с фолкодин. Като цяло обсъжданите RMM ще повишат осведомеността на медицинските специалисти и пациентите относно съществуващия риск (напр. промени в кратката характеристика на продукта (КХП), ДНРС, сигналната карта на пациента) или ще намалят броя на пациентите, приемащи фолкодин (напр. ограничаване на показанието или промяна на правния статус). Тези мерки обаче не намаляват риска от свързана с NMBA анафилаксия за отделните пациенти, изложени на фолкодин. Освен това решението да се използва NMBA по време на анестезия се основава на клинична необходимост и не може да се избягва при нито една подгрупа от населението, независимо от анамнеза на употребата на фолкодин. Поради това пациентите, изложени на фолкодин, ще продължат да бъдат изложени на риск от свързана с NMBA анафилаксия, която се счита за сериозна, непредвидима и животозастрашаваща. PRAC не набеляза също така мерки, които биха позволили на медицинските специалисти да определят кои пациенти, лекувани с фолкодин, ще развият кръстосана сенситизация и реакции спрямо NMBA. Освен това PRAC не може да идентифицира условие(я), което(които), ако е(са) изпълнено(и), ще покаже(ат) положително съотношение полза/риск за тези продукти при определена група пациенти. Накрая PRAC отбеляза, че в ДЧ на ЕС са налични други терапевтични алтернативи за лечение на непродуктивна суха кашлица, например кодеин, етилморфин, декстрометорфан, бутаминат и други.

Ето защо PRAC заключи, че рискът от свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията превишава ползите от лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, при лечението на непродуктивна кашлица — симптоматично показание, което се счита за остро, а не сериозно.

Вследствие на това PRAC препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи фолкодин.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕС за лекарствени продукти, съдържащи фолкодин.
- PRAC прегледа съвкупността от наличните данни за лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, във връзка с риска от свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията, в писмен вид и чрез устно обяснение. Това включва резултатите от обсервационни проучвания (включително проучването ALPHO), данни от литературата, доклади относно случаи след разрешаването, както и отговорите, дадени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) и становищата на заинтересованите страни.
- PRAC счита, че разгледаните данни потвърждават връзката между употребата на фолкодин и риска от анафилактична реакция към NMBA в периода на прилагане на анестезията, която представлява непредсказуема и потенциално животозастрашаваща ситуация.
- При пациенти, лекувани с фолкодин, не могат да бъдат идентифицирани специфични характеристики на анафилактичната реакция към NMBA в периода на прилагане на анестезията и следователно всички тези пациенти се считат за изложени на риск. Освен

това PRAC не набеляза мерки за свеждане на риска до минимум, които биха били ефективни за намаляване на риска от свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията, при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи фолкодин.

- Ето защо PRAC заключи, че рискът от свързана с NMBA анафилактична реакция в периода на прилагане на анестезията, превишава ползата от фолкодин за лечението на непродуктивна кашлица — симптоматично показание, което се счита за остро, а не сериозно.
- Освен това PRAC не определи условия, които, ако бъдат изпълнени, биха показали положително съотношение полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи фолкодин, при определена група пациенти.

С оглед на гореизложеното PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, вече не е благоприятно, поради което следва да се наложи отмяна.

### **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

### **Общо заключение**

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фолкодин, е неблагоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи фолкодин.