

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η φολκοδίνη είναι ένα αλκαλοειδές μορφινανίου το οποίο είναι παράγωγο μορφίνης με μία ομάδα 2-μορφολινοαιθυλικών στη θέση 3. Πρόκειται για ένα οπιούχο το οποίο δρα απευθείας στον προμήκη μυελό, το κέντρο βήχα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του βήχα και των συμπτωμάτων του κρυολογήματος σε παιδιά και ενήλικες.

Η φολκοδίνη χρησιμοποιείται ως αντιβηχικό από τη δεκαετία του 1950. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), τα φάρμακα που περιέχουν φολκοδίνη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα σε επτά κράτη μέλη της ΕΕ: Βέλγιο, Κροατία, Γαλλία, Ιρλανδία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο και Σλοβενία. Προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη διατίθενται επίσης στη Βόρεια Ιρλανδία. Τα προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη κυκλοφορούν στα κράτη μέλη της ΕΕ για τη συμπτωματική θεραπεία του οξέος ξηρού, μη παραγωγικού βήχα σε ενήλικες και παιδιά. Το όριο ηλικίας για χρήση σε παιδιά ποικίλλει μεταξύ των εγκεκριμένων προϊόντων, με τους 30 μήνες να αποτελούν το κατώτατο εγκεκριμένο όριο ηλικίας. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη διατίθενται με ή χωρίς ιατρική συνταγή. Τα προϊόντα που διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή έχουν περιορισμένη διάρκεια χρήσης έως και αρκετές ημέρες, μετά την παρέλευση των οποίων πρέπει να ζητείται ιατρική συμβουλή σύμφωνα με τις γενικές οδηγίες για τα μη συνταγογραφούμενα προϊόντα. Μια κατά προσέγγιση εκτίμηση της αθροιστικής έκθεσης για όλα τα προϊόντα σε όλες τις χώρες της ΕΕ είναι περίπου 1.025.437.089 ανθρωπο-έτη ασθενών. Η υψηλότερη έκθεση παρατηρείται στη Γαλλία, όπου η αθροιστική έκθεση είναι περίπου 1.022.141.456 ανθρωπο-έτη ασθενών.

Το 2011, ο Γαλλικός Οργανισμός Φαρμάκων (ANSM) κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο ευαισθητοποίησης της IgE σε νευρομυϊκούς αποκλειστές (NMBA), όπως το ατρακούριο, το κισατρακούριο, το μιβακούριο, το πανκουρόνιο, το ροκουρόνιο, το σουξαμεθόνιο και το βεκουρόνιο, με τη χρήση φολκοδίνης. Η διαδικασία παραπομπής κινήθηκε μετά τη δημοσίευση βιβλιογραφικών δεδομένων που υποδηλώνουν σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φολκοδίνης και της διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης σε NMBA με αποτέλεσμα αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Τα δημοσιευμένα δεδομένα αφορούσαν κυρίως τη Νορβηγία και τη Σουηδία, όπου η φολκοδίνη δεν κυκλοφορούσε πλέον στην αγορά. Στη Γαλλία, τα δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές υποδεικνύουν αύξηση κατά 25% του αριθμού των περιστατικών αναφυλακτικής καταπληξίας σε NMBA κατά την περίοδο 2008/2009 σε σύγκριση με την περίοδο 2003/2004. Η αύξηση αυτή συνέπεσε με την κατά 9% αύξηση της κατανάλωσης προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη στη Γαλλία μεταξύ των δύο περιόδων. Κατά συνέπεια, ο ANSM άλλαξε το καθεστώς συνταγογράφησης των φαρμάκων που περιέχουν φολκοδίνη σε φάρμακα που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή και κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31.

Μετά από διεξοδική επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής το 2011, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έκρινε ότι τα στοιχεία που τεκμηριώνουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA ήταν έμμεσα, όχι απολύτως συνεπή και δεν υποστήριζαν το συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης σε NMBA και επακόλουθης ανάπτυξης αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η CHMP κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της πιθανότητας συσχέτισης μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA. Ως αποτέλεσμα της εν λόγω παραπομπής, επιβλήθηκε η διεξαγωγή μιας μελέτης PASS (μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας).

Εν τω μεταξύ, το 2021, μια ομάδα από την Αυστραλία (Sadleir et al. 2021) δημοσίευσε τα αποτελέσματα μιας μονοκεντρικής μελέτης που διεξήχθη στη Δυτική Αυστραλία, η οποία συνέκρινε μια ομάδα ασθενών με αναφυλαξία από NMBA (ήτοι ροκουρόνιο και βεκουρόνιο) με μια ομάδα ασθενών με αναφυλαξία από την κεφαζολίνη. Τα αποτελέσματα επισήμαναν τον ρόλο της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου για την αναφυλαξία από NMBA και κατέδειξαν ότι η κατανάλωση φολκοδίνης συνδεόταν με πολύ σημαντικό κίνδυνο αναφυλαξίας από μυοχαλαρωτικούς NMBA. Η εν λόγω μελέτη αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια

της διαδικασίας ενιαίας αξιολόγησης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας της φολκοδίνης, η οποία ολοκληρώθηκε το 2022 (PSUSA/00002396/202105). Ως αποτέλεσμα, παρά τις διαφορετικές πρακτικές αναισθησίας και, συνεπώς, το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της μελέτης της ομάδας από την Αυστραλία δεν μπορούσαν να παρεκταθούν πλήρως στην ΕΕ, η PRAC έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί μια σχέση αιτιότητας μεταξύ της φολκοδίνης και της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας σε NMBA και πρότεινε, εν αναμονή των αποτελεσμάτων της μελέτης ALPHO, την επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος για όλα τα προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη (συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών προκαθορισμένης δόσης) προκειμένου να προειδοποιούνται οι ασθενείς και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας ότι έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, η οποία οδηγεί σε σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία), μεταξύ της φολκοδίνης και των NMBA.

Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης ALPHO, της επιβληθείσας μετεγκριτικής μελέτης ασφαλείας (PASS) για την αξιολόγηση του κινδύνου αναφυλαξίας από NMBA μετά από χρήση φολκοδίνης, η οποία διενεργήθηκε ως προϋπόθεση για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη μετά από προηγούμενη παραπομπή το 2011, ελήφθησαν από τον Γαλλικό Οργανισμό Φαρμάκων (ANSM) στις 30 Ιουνίου 2022. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της έκθεσης στην φολκοδίνη και του κινδύνου εμφάνισης αναφυλακτικής αντίδρασης που σχετίζεται με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο.

Με βάση αυτά τα νέα δεδομένα, τα οποία συνάδουν με την μελέτη στην Αυστραλία των Sadleir et al., ο ANSM θεώρησε επιβεβαιωμένη την υπόθεση της πιθανής σχέσης της κατανάλωσης φολκοδίνης με τον κίνδυνο απρόβλεπτης αναφυλακτικής αντίδρασης σχετιζόμενης με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο. Ακόμη και αν η μελέτη στην Αυστραλία κατέδειξε ότι η κατανάλωση φολκοδίνης θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου αναφυλαξίας από NMBA, τα αποτελέσματα αυτής της μονοκεντρικής μελέτης δεν θα μπορούσαν να παρεκταθούν πλήρως στην ΕΕ λόγω διαφορετικών πρακτικών αναισθησίας. Η μελέτη ALPHO επιβλήθηκε μετά την παραπομπή του 2011 ως προϋπόθεση για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας στην ΕΕ και παρείχε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα ως προς τη μεθοδολογία (πολυκεντρική μελέτη που διενεργήθηκε στην ΕΕ σε σημαντικό αριθμό ασθενών).

Υπό το πρίσμα των νέων δεδομένων από τη μελέτη PASS, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα και τον απρόβλεπτο χαρακτήρα του εν λόγω κινδύνου, καθώς και το γεγονός ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λειτουργικών συμπτωμάτων που δεν είναι απειλητικά για τη ζωή (μη παραγωγικός βήχας), ο ANSM διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη δεν είναι πλέον ευνοϊκή και έκρινε ότι η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων στη Γαλλία θα πρέπει να εξεταστεί.

Στις 19 Αυγούστου 2022, ο Γαλλικός Οργανισμός Φαρμάκων (ANSM) κίνησε επείγουσα διαδικασία στην Ένωση δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η(οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας αυτών των προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθεί(-ούν), να τροποποιηθεί(-ούν), να ανασταλεί(-ούν) ή να ανακληθεί(-ούν).

Η PRAC εξέδωσε σύσταση την 1η Δεκεμβρίου 2022, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων υποδεικνύει ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη στη συμπτωματική θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα θεωρείται

τεκμηριωμένη, λαμβάνοντας υπόψη τις άδειες κυκλοφορίας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και τα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα στην προηγούμενη παραπομπή της CHMP το 2011. Δεν προέκυψαν νέα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα μετά την προαναφερθείσα παραπομπή. Όσον αφορά τη συνολική εικόνα ασφάλειας της φολκοδίνης, η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου αφορά γαστρεντερικές και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως ισχύει και για άλλα οπιοειδή. Ωστόσο, με την πάροδο των ετών, οι αναφορές περιστατικών και τα αποτελέσματα μελετών εγείρουν την ανησυχία ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν φολκοδίνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων, ακόμη και αναφυλακτικής αντίδρασης σε άλλες ουσίες, ιδιαίτερα αλλεργιογόνα με τεταρτοταγές ιόν αμμωνίου, π.χ. NMBA.

Όσον αφορά αυτόν τον κίνδυνο, η CHMP διενήργησε επανεξέταση το 2011 και έκρινε ότι τα στοιχεία που αποδεικνύουν τη σύνδεση μεταξύ της φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA ήταν έμμεσα και όχι απολύτως συνεπή. Ωστόσο, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της πιθανότητας συσχέτισης μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA. Ως αποτέλεσμα της παραπομπής, επιβλήθηκε η διεξαγωγή μιας μελέτης PASS (μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, με την ονομασία ALPHO, διατέθηκαν το 2022 και αξιολογήθηκαν διεξοδικά στην παρούσα επανεξέταση της ασφάλειας. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη ALPHO κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης κατά τη διάρκεια των 12 μηνών πριν από αναισθησία και του κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης σχετιζόμενης με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο (προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων=4,2 95% διάστημα εμπιστοσύνης [2,5, 6,9]). Παρά ορισμένους περιορισμούς που διαπιστώθηκαν στη μελέτη, τα δεδομένα από την εν λόγω μελέτη καταδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA και προηγούμενης χρήσης φολκοδίνης, η οποία δεν μπορεί να αντικρουστεί από άλλες επιδράσεις ή μεροληψίες. Επιπλέον, τα ευρήματα της μελέτης ALPHO συμπληρώνουν τα αθροιστικά αποδεικτικά στοιχεία από βιβλιογραφικές αναφορές και προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες, σύμφωνα με τα οποία η φολκοδίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA. Ως εκ τούτου, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι, βάσει του συνόλου των αποδεικτικών στοιχείων, η σχέση αιτιότητας μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και της αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένη.

Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι, παρά τον μικρό αριθμό τεκμηριωμένων περιστατικών αναφυλαξίας ειδικά κατά της φολκοδίνης, η περιεγχειρητική αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας από NMBA) είναι μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ιατρική πάθηση που είναι σπάνια (1/10.000 διαδικασίες αναισθησίας) αλλά με σχετικά υψηλή θνησιμότητα (4-6%). Συνεπώς, θα πρέπει να λαμβάνονται όλα τα διαθέσιμα μέτρα για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισής της. Όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.2.4, επισημαίνεται ότι ένα ευρύτερο φάσμα παραγόντων μπορεί να επιφέρει διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση σε NMBA και να προκαλέσει αναφυλαξία που σχετίζεται με NMBA. Στη μελέτη ALPHO, η έκθεση σε τέτοιους παράγοντες ήταν ένας κίνδυνος σύγχυσης. Ωστόσο, ενδέχεται να μην είναι εφικτός ο προσδιορισμός ή η πλήρης πρόληψη ή η ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε αυτούς τους παράγοντες, όπως η επαγγελματική έκθεση σε τεταρτοταγή ιόντα αμμωνίου, για παράδειγμα. Βάσει των αποδεικτικών στοιχείων που εξετάστηκαν, η φολκοδίνη προσδιορίζεται ως παράγοντας κινδύνου για αναφυλαξία που σχετίζεται με NMBA ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο αριθμός των περιεγχειρητικών περιστατικών αναφυλαξίας έχει μειωθεί σημαντικά μετά την απόσυρση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη από την αγορά. Αυτό υποστηρίζεται από μια μελέτη που διενεργήθηκε στη Νορβηγία, όπου έξι χρόνια μετά την απόσυρση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη από τη νορβηγική αγορά, ο πληθυσμός της Νορβηγίας απέκτησε σημαντικά μικρότερη ευαισθησία στην IgE και κλινικά μεγαλύτερη ανοχή στους NMBA (De Pater, 2017). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν τον πιθανό αντίκτυπο της δράσης στη χρήση φολκοδίνης.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας και με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία που εξετάστηκαν και επισημάνθηκαν ανωτέρω, η PRAC εξέτασε πιθανά μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA σε αποδεκτό επίπεδο, όπως ο περιορισμός της ένδειξης, οι επικαιροποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος, η αλλαγή στο καθεστώς συνταγογράφησης σε «μόνο με ιατρική συνταγή», η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και η διάδοση της άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία υγείας (DHPC). Συνολικά, τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν θεωρούνται από την PRAC κατάλληλα και αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση του κινδύνου αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με φολκοδίνη σε αποδεκτά επίπεδα. Σε γενικές γραμμές, τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συζητήθηκαν θα μπορούσαν να αυξήσουν την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών σχετικά με τον υφιστάμενο κίνδυνο (π.χ. αλλαγές στην ΠΧΠ, DHPC, κάρτα προειδοποίησης ασθενούς) ή να μειώσουν τον αριθμό των ασθενών που χρησιμοποιούν φολκοδίνη (π.χ. περιορισμός ένδειξης ή αλλαγή νομικού καθεστώτος). Ωστόσο, αυτά τα μέτρα δεν θα ελαχιστοποιούσαν τον κίνδυνο αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA για κάθε ασθενή που εκτίθεται σε φολκοδίνη. Επιπλέον, η απόφαση για τη χρήση ενός NMBA κατά τη διάρκεια της αναισθησίας βασίζεται στην κλινική αναγκαιότητα και δεν μπορεί να αποφευχθεί σε κανέναν υποπληθυσμό, ανεξάρτητα από το ιστορικό χρήσης φολκοδίνης. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που εκτίθενται σε φολκοδίνη θα εξακολουθούσαν να διατρέχουν κίνδυνο αναφυλαξίας που σχετίζεται με NMBA, η οποία θεωρείται σοβαρή, απρόβλεπτη και απειλητική για τη ζωή. Η PRAC δεν ήταν σε θέση επίσης να προσδιορίσει μέτρα που θα επέτρεπαν στους επαγγελματίες υγείας να προσδιορίσουν ποιοι ασθενείς που λαμβάνουν φολκοδίνη θα αναπτύξουν διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση και αντιδράσεις σε NMBA. Επιπλέον, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει μία ή περισσότερες προϋποθέσεις οι οποίες, εάν πληρούνται, θα καταδείξουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Τέλος, η PRAC επισήμανε ότι υπάρχουν και άλλες θεραπευτικές εναλλακτικές για τη θεραπεία του μη παραγωγικού ξηρού βήχα στην ΕΕ, όπως η κωδεΐνη, η αιθυλομορφίνη, η δεξτρομεθορφάνη, η βουταμιράτη και άλλες.

Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης που σχετίζεται με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο υπερτερεί των οφελών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη για τη θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα, ένα σύμπτωμα το οποίο θεωρείται οξύ και μη σοβαρό.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη.

### **Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη σε σχέση με τον κίνδυνο αναφυλακτικής αντίδρασης σχετιζόμενης με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο, εγγράφως και με προφορική εξήγηση. Σε αυτά περιλαμβάνονταν τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης (συμπεριλαμβανομένης της μελέτης ALPHO), βιβλιογραφικά δεδομένα, αναφορές περιστατικών μετά την κυκλοφορία στην αγορά, καθώς και αποκρίσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας και παρατηρήσεις που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη.
- Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης φολκοδίνης και του κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης σε NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο, μια απρόβλεπτη και δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση.

- Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ειδικών χαρακτηριστικών για την αναφυλακτική αντίδραση σε NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με φολκοδίνη και, ως εκ τούτου, όλοι αυτοί οι ασθενείς θεωρούνται ότι διατρέχουν κίνδυνο. Επιπλέον, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που θα ήταν αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης σχετιζόμενης με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη.
- Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης που σχετίζεται με NMBA κατά την περιαναισθητική περίοδο υπερτερεί του οφέλους της φολκοδίνης στη θεραπεία του μη παραγωγικού βήχα, ένα σύμπτωμα το οποίο θεωρείται οξύ και μη σοβαρό.
- Επιπλέον, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει προϋποθέσεις οι οποίες, εφόσον πληρούνται, θα καταδείξουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φολκοδίνη σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη δεν είναι πλέον θετική και τα εν λόγω προϊόντα θα πρέπει να ανακληθούν.

### **Η θέση της CMDh**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

### **Γενικό πόρισμα**

Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φολκοδίνη.