

**Anexo II**

**Conclusiones científicas**

## **Conclusiones científicas**

La folcodina es un alcaloide morfinano que deriva de la morfina y posee un grupo 2-morfolinoetilo en la posición 3. Es un opiáceo que actúa directamente sobre el centro de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) en el bulbo raquídeo y se utiliza para el tratamiento de la tos y los síntomas del resfriado en niños y adultos.

La folcodina se utiliza como antitusígeno desde la década de 1950. En la Unión Europea (UE), actualmente hay aprobados medicamentos que contienen folcodina en siete Estados miembros (EM): Bélgica, Croacia, Eslovenia, Francia, Irlanda, Lituania y Luxemburgo. También hay disponibles productos que contienen folcodina en Irlanda del Norte. Los productos que contienen folcodina comercializados en los EM de la UE están indicados para el tratamiento sintomático de la tos seca aguda no productiva en adultos y niños. El límite de edad para el uso en niños varía entre los productos autorizados, siendo 30 meses el límite de edad más bajo autorizado. Los medicamentos que contienen folcodina se comercializan con y sin receta médica. Los productos disponibles sin receta médica tienen una duración de uso limitada de varios días, transcurridos los cuales debe consultarse a un médico, de acuerdo con las directrices generales para los productos de venta sin receta. Una estimación aproximada de la exposición acumulada a todos los productos en todos los países de la UE combinados es de aproximadamente 1 025 437 089 años-paciente. La exposición más alta corresponde a Francia, donde la exposición acumulada es de aproximadamente 1 022 141 456 años-paciente.

En 2011, la ANSM inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 en relación con un posible riesgo de sensibilización a través de la IgE a bloqueantes neuromusculares (BNM) como atracurio, cisatracurio, mivacurio, pancuronio, rocuronio, suxametonio y vecuronio, asociado al uso de folcodina. El procedimiento de arbitraje se inició tras la publicación en la literatura médica de datos que indicaban una relación entre el consumo de folcodina y la sensibilización cruzada a los BNM, lo que daba lugar a reacciones anafilácticas durante la anestesia. Los datos publicados se referían principalmente a Noruega y Suecia, donde la folcodina ya no se comercializaba. En Francia, los datos de notificaciones espontáneas sugerían un aumento del 25 % en el número de casos de choque anafiláctico asociados a BNM en el periodo 2008/2009 en comparación con el periodo 2003/2004. Esto coincidió con un aumento del 9 % en el consumo de productos que contienen folcodina en Francia entre los dos períodos. En consecuencia, la ANSM cambió el estado de prescripción de los medicamentos que contienen folcodina, que pasaron a ser medicamentos de venta exclusiva con receta médica, y puso en marcha un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 31.

Tras una revisión exhaustiva de los datos disponibles durante el procedimiento de arbitraje en 2011, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) estableció que las pruebas de una relación entre el uso de folcodina y la anafilaxia asociada a los BNM eran circunstanciales, no eran del todo coherentes y no respaldaban la conclusión de que existiera un riesgo significativo de sensibilización cruzada a los BNM y la posterior aparición de anafilaxia durante la cirugía. Sin embargo, el CHMP también concluyó que era necesario investigar más a fondo la posibilidad de una asociación entre el uso de folcodina y la anafilaxia relacionada con los BNM. Como resultado de este procedimiento de arbitraje, se impuso la realización de un PASS (estudio de seguridad posterior a la autorización).

Mientras tanto, en 2021, un equipo australiano (Sadleir et al., 2021) publicó los resultados de un estudio monocéntrico realizado en Australia Occidental, en el que se comparó un grupo de pacientes con anafilaxia asociada a BNM (rocuronio y vecuronio) con un grupo de pacientes con anafilaxia asociada al uso de cefazolina. Los resultados destacaron el papel de la obesidad como factor de riesgo para la anafilaxia asociada a los BNM y demostraron que el consumo de folcodina se asociaba a un riesgo muy significativo de anafilaxia asociada al uso de BNM como relajantes musculares. Este estudio se evaluó durante el procedimiento de evaluación única del informe periódico de seguridad actualizado

(PSUSA) de la folcodina finalizado en 2022 (PSUSA/00002396/202105). Tras esta evaluación, a pesar de las diferentes prácticas de anestesia y, por tanto, del hecho de que los resultados del estudio australiano no podían extrapolarse completamente a la UE, el PRAC consideró que no podía descartarse una relación causal entre la folcodina y la reactividad cruzada a los BNM y recomendó, en espera de los resultados del estudio ALPHO, actualizar la información sobre el producto de todos los productos que contienen folcodina (incluidas las combinaciones de dosis fijas) para advertir a los pacientes y a los profesionales sanitarios de que se han descrito casos de reactividad cruzada asociados a reacciones alérgicas graves (anafilaxia) entre la folcodina y los BNM.

La Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) recibió el 30 de junio de 2022 los resultados preliminares del estudio ALPHO, el estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) impuesto para evaluar el riesgo de anafilaxia asociada a los BNM después del uso de folcodina, llevado a cabo como condición para mantener las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen folcodina después del procedimiento de arbitraje previo en 2011. Los resultados del estudio mostraron una relación estadísticamente significativa entre la exposición a la folcodina y el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica relacionada con los BNM.

Basándose en estos nuevos datos, que son coherentes con el estudio australiano de Sadleir et al., la ANSM consideró la hipótesis de que el consumo de folcodina se asocia probablemente a un riesgo de reacción anafiláctica perianestésica relacionada con los BNM, como se ha confirmado. Aunque el estudio australiano ha demostrado que el consumo de folcodina podría ser un factor de riesgo de anafilaxia relacionada con los BNM, los resultados de este estudio monocéntrico no pudieron extrapolarse plenamente a la UE debido a las diferentes prácticas de anestesia. El estudio ALPHO se impuso después del procedimiento de arbitraje de 2011 como condición para la autorización de comercialización en la UE y proporcionó resultados más robustos con arreglo a la metodología (estudio multicéntrico realizado en la UE en un número significativo de pacientes).

A la luz de los nuevos datos del PASS, teniendo en cuenta la gravedad y la imprevisibilidad de este riesgo y que los medicamentos que contienen folcodina se utilizan para tratar síntomas funcionales sin riesgo vital (tos no productiva), la ANSM determinó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen folcodina ya no era favorable y consideró la suspensión de las autorizaciones de comercialización de estos productos en Francia.

El 19 de agosto de 2022, la Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) inició un procedimiento de urgencia de la Unión de conformidad con el artículo 107 decies de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen folcodina y que emitiese una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 1 de diciembre de 2022 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

### **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

La totalidad de los datos disponibles sugiere que la eficacia de los medicamentos que contienen folcodina para el tratamiento sintomático de la tos no productiva se considera establecida teniendo en cuenta las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos, así como las conclusiones sobre la eficacia expuestas en el anterior procedimiento de arbitraje del CHMP en 2011. No se dispone de nuevos datos de eficacia que hayan surgido desde el procedimiento de arbitraje antes mencionado. En cuanto al perfil de seguridad global de la folcodina, la mayoría de las reacciones adversas corresponden a trastornos digestivos y psiquiátricos, al igual que en el caso de otros opioides. Sin embargo, los casos notificados y los resultados de los estudios obtenidos a lo largo de los años plantearon la preocupación de que los pacientes tratados con folcodina puedan correr el riesgo de

sufrir reacciones alérgicas e incluso reacciones anafilácticas a otras sustancias, especialmente alérgenos con iones de amonio cuaternario, como los BNM.

Con respecto a este riesgo, en 2011, el CHMP llevó a cabo una revisión y consideró que las pruebas de una relación entre la folcodina y la anafilaxia relacionada con los BNM eran circunstanciales y no del todo congruentes. Sin embargo, el CHMP también concluyó que era necesario investigar más a fondo la posibilidad de una asociación entre el uso de folcodina y la anafilaxia relacionada con los BNM. Como resultado de el procedimiento de arbitraje, se impuso la realización de un PASS (estudio de seguridad posterior a la autorización). Los resultados de este estudio, denominado ALPHO, se publicaron en 2022 y se han evaluado exhaustivamente en la presente revisión de la seguridad. Los resultados del estudio ALPHO mostraron una relación estadísticamente significativa entre el uso de folcodina en los 12 meses previos a la anestesia y el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica asociada a los BNM (OR ajustada = 4,2, IC del 95 % [2,5; 6,9]). A pesar de algunas limitaciones identificadas del estudio, los datos de este estudio muestran una asociación entre el riesgo de anafilaxia relacionada con los BNM y el uso previo de folcodina que no puede refutarse por otros efectos o sesgos. Además, los resultados del estudio ALPHO se suman a las pruebas acumuladas de comunicaciones publicadas y estudios epidemiológicos anteriores de que la folcodina es un factor de riesgo importante para la anafilaxia relacionada con los BNM. Por tanto, el PRAC opina que, basándose en la totalidad de las pruebas, se considera suficientemente demostrada la relación causal entre el uso de folcodina y la anafilaxia asociada a los BNM.

También hay que destacar que, a pesar del bajo número de casos documentados de anafilaxia específicamente a la folcodina, la anafilaxia perioperatoria (incluida la anafilaxia a los BNM) es una enfermedad grave y potencialmente mortal que es rara (1/10 000 procedimientos de anestesia), pero con una mortalidad relativamente alta (4-6 %). Por lo tanto, deben adoptarse todas las medidas disponibles para reducir su incidencia. Como se indica en la sección 2.2.4, cabe señalar que hay otros agentes que pueden inducir una sensibilización cruzada a los BNM y causar anafilaxia relacionada con los BNM. En el estudio ALPHO, la exposición a estos agentes constituyó un riesgo de confusión. Sin embargo, puede que no sea posible identificar, prevenir o minimizar por completo la exposición a estos agentes, como la exposición profesional a iones de amonio cuaternario. De acuerdo con las pruebas revisadas, la folcodina se identifica como un factor de riesgo para la anafilaxia relacionada con los BNM, independientemente de otros factores de riesgo. Es importante señalar que los estudios epidemiológicos indican que el número de casos de anafilaxia perioperatoria se ha reducido significativamente después de retirar del mercado los medicamentos que contienen folcodina. Esto está respaldado por un estudio realizado en Noruega que indica que, seis años después de la retirada del mercado noruego de los medicamentos que contienen folcodina, la población noruega mostró una disminución significativa de la sensibilización a través de la IgE y una mayor tolerancia clínica a los BNM (De Pater, 2017). Estos resultados indican el posible efecto de la intervención sobre el uso de folcodina.

En el contexto del procedimiento y ante las pruebas revisadas y señaladas anteriormente, el PRAC debatió las posibles medidas que minimizarían el riesgo de anafilaxia relacionada con los BNM hasta un nivel aceptable, como la restricción de la indicación, las actualizaciones de la información sobre el producto, el cambio del estado por el de venta solo con receta médica, la tarjeta de alerta para el paciente y la difusión de una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC). En general, el PRAC no considera que las medidas de minimización del riesgo (MMR) sean adecuadas y eficaces para reducir hasta un nivel aceptable el riesgo de anafilaxia relacionada con los BNM en pacientes tratados previamente con folcodina. En general, las MMR debatidas aumentarían la concienciación entre los profesionales sanitarios y los pacientes acerca del riesgo existente (p. ej., cambios en el RCP, DHPC, tarjeta de alerta para el paciente) o reducirían el número de pacientes que utilizan folcodina (p. ej., restricción de la indicación o cambio de la situación legal). Sin embargo, estas medidas no

minimizarían el riesgo de anafilaxia relacionada con los BNM en pacientes individuales expuestos a la folcodina. Además, la decisión de utilizar un BNM durante la anestesia se basa en la necesidad clínica y no puede evitarse en ninguna subpoblación, con independencia de los antecedentes de uso de folcodina. Por lo tanto, los pacientes expuestos a la folcodina seguirían teniendo riesgo de sufrir anafilaxia relacionada con los BNM, que se considera grave, impredecible y potencialmente mortal. El PRAC tampoco pudo identificar unas medidas que permitieran a los profesionales sanitarios identificar qué pacientes tratados con folcodina presentarán sensibilización cruzada y reacciones a los BNM. Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición que, de cumplirse, permitiera demostrar una relación riesgo-beneficio favorable de estos productos en una población de pacientes definida. Por último, el PRAC señaló que en los EM de la UE existen otras alternativas para el tratamiento de la tos seca no productiva, como la codeína, la etilmorfina, el dextrometorfano y el butamirato, entre otras.

Por tanto, el PRAC concluyó que el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica relacionada con los BNM es mayor que los beneficios de los medicamentos que contienen folcodina en el tratamiento de la tos no productiva, una indicación sintomática considerada aguda y no grave.

En consecuencia, el PRAC recomendó la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen folcodina.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC ha tenido en cuenta el procedimiento establecido en el artículo 107i de la Directiva 2001/83/EC para los medicamentos que contienen folcodina.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles sobre los medicamentos que contienen folcodina en relación con el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica asociada a los BNM, tanto por escrito como a través de una explicación oral. Esto incluyó los resultados de estudios observacionales (incluido el estudio ALPHO), datos de la literatura médica e informes de casos posteriores a la comercialización, así como las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización y las solicitudes de las partes interesadas.
- El PRAC consideró que los datos revisados confirman una asociación entre el uso de folcodina y el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica a los BNM, una situación impredecible y potencialmente mortal.
- No se pudieron identificar unas características específicas de la reacción anafiláctica perianestésica a los BNM en pacientes que han sido tratados con folcodina, por lo que todos estos pacientes se consideran de riesgo. Además, el PRAC no pudo identificar unas medidas de minimización del riesgo que fueran eficaces para reducir el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica relacionada con los BNM en pacientes previamente tratados con medicamentos que contienen folcodina.
- Por tanto, el PRAC concluyó que el riesgo de reacción anafiláctica perianestésica relacionada con los BNM es mayor que el beneficio de la folcodina en el tratamiento de la tos no productiva, una indicación sintomática considerada aguda y no grave.
- Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición que, de cumplirse, permitiera demostrar una relación riesgo-beneficio favorable de los medicamentos que contienen folcodina en una población de pacientes definida.

En vista de todo lo anterior, el PRAC ha concluido que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen folcodina ya no es favorable y procede la revocación.

## **Dictamen del CMDh**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

### ***Conclusión general***

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen folcodina no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen folcodina.