

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Folkodin je morfinanski alkaloid koji je derivat morfija s 2-morfolinoetilnom skupinom na 3. položaju. Riječ je o opijatu koji djeluje izravno na medullu dugungatu, centar za kašalj središnjeg živčanog sustava, koji se primjenjuje za liječenje kašlja i simptoma prehlade u djece i odraslih.

Folkodin se upotrebljava kao sredstvo za suzbijanje kašlja od 1950-ih. Lijekovi koji sadrže folkodin u Europskoj uniji (EU) trenutačno su odobreni u sedam država članica EU-a: Belgiji, Hrvatskoj, Francuskoj, Irskoj, Litvi, Luksemburgu i Sloveniji. Lijekovi koji sadrže folkodin dostupni su i u Sjevernoj Irskoj. Lijekovi koji sadrže folkodin stavljaju se u promet u državama članicama EU-a za simptomatsko liječenje akutnog suhog, neproduktivnog kašlja u odraslih i djece. Dobna granica za primjenu u djece razlikuje se među odobrenim lijekovima, pri čemu je 30 mjeseci starosti najniža odobrena dobna granica. Lijekovi koji sadrže folkodin dostupni su uz liječnički recept i bez njega. Lijekovi dostupni bez liječničkog recepta imaju ograničeno trajanje primjene do nekoliko dana nakon čega je potrebno potražiti liječnički savjet koji je u skladu s općim smjernicama za bezreceptne (OTC) lijekove. Gruba procjena kumulativne izloženosti za sve lijekove u svim zemljama EU-a zajedno iznosi približno 1 025 437 089 bolesnik-godina. Izloženost je najviša u Francuskoj, gdje je kumulativna izloženost otprilike 1 022 141 456 bolesnik-godina.

ANSM je 2011. pokrenuo postupak upućivanja u skladu s člankom 31. u vezi s potencijalnim rizikom od preosjetljivosti IgE-a na neuromuskularne blokatore (NMBA), kao što su atrakurij, cisatrakurij, mivakurij, pankuronij, rokuronij, suksametonij i vekuronij, uz uporabu folkodina. Postupak upućivanja pokrenut je nakon objave podataka iz literature koji upućuju na vezu između konzumacije folkodina i unakrsne osjetljivosti na NMBA-ove, što je rezultiralo anafilaktičkim reakcijama tijekom anestezije. Objavljeni podatci uglavnom su se odnosili na Norvešku i Švedsku, gdje folkodin više nije u prometu. U Francuskoj su podatci iz spontanijih prijava upućivali na porast broja anafilaktičkih šokova zbog NMBA-ova od 25 % u razdoblju 2008./2009. u usporedbi s razdobljem 2003./2004. To se podudaralo s povećanjem potrošnje lijekova koji sadrže folkodin od 9 % u Francuskoj između ta dva razdoblja. Kao posljedica toga, ANSM je promijenio status za lijekove koji sadrže folkodin tako da se mogu dobiti samo na recept i pokrenuo postupak upućivanja iz članka 31.

Nakon temeljitog pregleda dostupnih podataka tijekom postupka upućivanja 2011., Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) utvrdio je da su dokazi o povezanosti uporabe folkodina i anafilaksije povezane s NMBA-om nastali spletom okolnosti, nisu u potpunosti dosljedni i ne upućuju na zaključak da postoji značajan rizik od unakrsne preosjetljivosti na NMBA-ove i kasniji razvoj anafilaksije tijekom kirurškog zahvata. Međutim, CHMP je također zaključio da je potrebno daljnje istraživanje moguće povezanosti između primjene folkodina i anafilaksije povezane s NMBA-om. Kao rezultat ovog postupka upućivanja, uvedeno je ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet (PASS).

U međuvremenu, 2021. godine australski tim (Sadleir et al. 2021) objavili su rezultate monocentričnog ispitivanja provedenog u Zapadnoj Australiji u kojem je skupina bolesnika s anafilaksijom na NMBA-ove (tj. rokuronij i vekuronij) uspoređena sa skupinom bolesnika koji su imali anafilaksiju na cefazolin. Rezultati su istaknuli ulogu pretilosti kao čimbenika rizika za anafilaksiju na NMBA i pokazali su da je konzumacija folkodina povezana s vrlo značajnim rizikom od anafilaksije na mišićne relaksanse NMBA. To je ispitivanje ocijenjeno tijekom jedinstvene procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUSA) folkodina dovršene 2022. (PSUSA/00002396/202105). Kao ishod, neovisno o različitim anestezijskim praksama i stoga činjenici da se rezultati australskog ispitivanja nisu mogli u potpunosti ekstrapolirati na EU, PRAC smatra da se uzročno-posljedična veza između folkodina i unakrsne reaktivnosti s NMBA-ima ne može isključiti i preporučuje, dok se čekaju rezultati ispitivanja ALPHO, ažuriranje informacija o lijeku za sve lijekove koji sadrže folkodin (uključujući fiksne kombinacije doza)

kako bi se upozorilo bolesnike i zdravstvene radnike da je između folkodina i NMBA-ova prijavljena unakrsna reaktivnost koja dovodi do ozbiljnih alergijskih reakcija (anafilaksije).

Francuska agencija za lijekove (ANSM) primila je 30. lipnja 2022. preliminarne rezultate ispitivanja ALPHO, uvedenog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet (PASS), kojim se procjenjuje rizik od anafilaksije na NMBA-ove nakon primjene folkodina, provedenog kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže folkodin nakon prethodnog postupka upućivanja 2011. Rezultati ispitivanja pokazali su statistički značajnu vezu između izloženosti folkodinu i rizika od perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-ovima.

Na temelju tih novih podataka koji su u skladu s australskim ispitivanjem koje su proveli Sadleir i dr., ANSM je razmotrio hipotezu da je konzumacija folkodina vjerojatno povezana s rizikom od nepredvidive perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-om, što je potvrđeno. Čak i ako je australsko ispitivanje pokazalo da bi konzumacija folkodina mogla biti čimbenik rizika od anafilaksije na NMBA, rezultati tog monocentričnog ispitivanja nisu se mogli u potpunosti ekstrapolirati na EU zbog različitih anestezijskih praksi. Ispitivanje ALPHO uvedeno je nakon postupka upućivanja iz 2011. kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u EU-u i pružilo je pouzdanije rezultate u skladu s metodologijom (multicentrično ispitivanje provedeno u EU-u u velikog broja bolesnika).

S obzirom na nove podatke iz ispitivanja PASS, uzimajući u obzir ozbiljnost i nepredvidivost tog rizika i činjenicu da se lijekovi koji sadrže folkodin upotrebljavaju za liječenje funkcionalnih simptoma koji nisu opasni po život (neproduktivni kašalj), ANSM je smatrao da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže folkodin više nije povoljan te je razmotrio obustavu odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova u Francuskoj.

Dana 19. kolovoza 2022. Francuska agencija za lijekove (ANSM) pokrenula je hitan postupak Unije u skladu s člankom 107. i Direktive 2001/83/EZ te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost u pogledu omjera koristi i rizika za lijekove koji sadrže folkodin i izdavanje preporuke o tome treba li jedno ili više odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno ili trajno ukinuti.

PRAC je 1. prosinca 2022. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107. k Direktive 2001/83/EZ.

### **Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a**

Svi dostupni podatci upućuju na to da se djelotvornost lijekova koji sadrže folkodin u simptomatskom liječenju neproduktivnog kašlja smatra utvrđenom, uzimajući u obzir odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova, kao i zaključke o djelotvornosti iz prethodnog postupka upućivanja CHMP-a 2011. Od prethodno navedenog postupka upućivanja nisu postali dostupni novi podatci o djelotvornosti. U pogledu ukupnog sigurnosnog profila folkodina, većina nuspojava lijeka pripada gastrointestinalnim i psihijatrijskim poremećajima, slično kao kod drugih opioida. Međutim, tijekom godina analize slučaja i rezultati ispitivanja izražavaju zabrinutost da bi bolesnici liječeni folkodinom mogli biti izloženi riziku od alergijskih reakcija, pa čak i anafilaktičke reakcije na druge tvari, osobito alergene s kvaternim amonijevim ionom, kao što su NMBA-ovi.

U pogledu tog rizika, CHMP je 2011. proveo pregled i zaključio da su dokazi o povezanosti između anafilaksije povezane s folkodinom i NMBA-om posredni i nisu u potpunosti dosljedni. CHMP je ipak zaključio da je potrebno daljnje istraživanje mogućnosti povezanosti uporabe folkodina i anafilaksije povezane s NMBA-om. Kao rezultat postupka upućivanja, uvedeno je ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja (PASS). Rezultati takvog ispitivanja pod nazivom ALPHO postali su dostupni 2022. godine te su temeljito procijenjeni u ovoj analizi sigurne primjene. Rezultati ispitivanja ALPHO pokazali su statistički značajnu vezu između primjene folkodina tijekom 12 mjeseci koji su prethodili anesteziji i rizika od perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-ovima

(prilagođeni omjer izgleda = 4,2 Interval pouzdanosti 95 % [2,5; 6,9]). Unatoč nekim utvrđenim ograničenjima u ispitivanju, podatci iz ovog ispitivanja pokazuju povezanost između rizika od anafilaksije povezane s NMBA-om i prethodne primjene folkodina koja se ne može otkloniti drugim učincima ili pristranostima. Nadalje, nalazi ispitivanja ALPHO doprinose kumulativnim dokazima iz izvješća iz literature i prethodnih epidemioloških ispitivanja da je folkodin važan čimbenik rizika za anafilaksiju povezanu s NMBA-om. Stoga je stav PRAC-a da se na temelju svih dokaza smatra kako je uzročna veza između uporabe folkodina i anafilaksije povezane s NMBA-om dovoljno utvrđena.

Također treba istaknuti da je, unatoč malom broju dokumentiranih slučajeva anafilaksije posebno u vezi s folkodinom, perioperativna anafilaksija (uključujući anafilaksiju na NMBA-ove) ozbiljno i za život opasno zdravstveno stanje koje je rijetko (1/10 000 anestezijskih postupaka), ali s relativno visokom smrtnošću (4 – 6 %). Stoga je potrebno poduzeti sve dostupne mjere kako bi se smanjila incidencija. Kako je navedeno u dijelu 2.2.4., napominje se da širi raspon lijekova može izazvati unakrsnu preosjetljivost na NMBA-ove i uzrokovati anafilaksiju povezanu s NMBA-om. U ispitivanju ALPHO izloženost takvim sredstvima predstavljala je zbunjujući rizik. Međutim, izloženost tim sredstvima, kao što je, primjerice, izloženost kvaternim amonijevim ionima na radnom mjestu, možda neće biti moguće utvrditi niti u potpunosti spriječiti ili svesti na najmanju moguću mjeru. Na temelju pregledanih dokaza folkodin je utvrđen kao čimbenik rizika za anafilaksiju povezanu s NMBA-om, bez obzira na druge čimbenike rizika. Važno je napomenuti da epidemiološka ispitivanja pokazuju da je broj perioperativnih slučajeva anafilaksije značajno smanjen nakon što su lijekovi koji sadrže folkodin uklonjeni s tržišta. To je potkrijepljeno ispitivanjem provedenim u Norveškoj u kojem se navodi da je šest godina nakon povlačenja lijekova koji sadrže folkodin s norveškog tržišta norveška populacija postala znatno manje senzibilizirana na IgE i klinički otpornija na NMBA-ove (De Pater, 2017.). Ti rezultati upućuju na mogući učinak djelovanja na uporabu folkodina.

U kontekstu postupka i suočavanja s prethodno pregledanim dokazima, PRAC je raspravljao o mogućim mjerama kojima bi se rizik od anafilaksije povezane s NMBA-om sveo na prihvatljivu razinu, kao što su ograničenje indikacije, ažuriranja informacija o lijeku, promjena statusa lijeka tako da se može dobiti „samo na recept“, kartica upozorenja za bolesnike i distribucija izravnog dopisa za zdravstvene radnike (engl. Direct Healthcare Professional Communication, DHPC). Ukupno gledajući, PRAC ne razmatra mjere minimizacije rizika (RMM) odgovarajućim i učinkovitim mjerama za smanjenje rizika od anafilaksije povezane s NMBA-om u bolesnika prethodno liječenih folkodinom na prihvatljivu razinu. Općenito, mjere minimizacije rizika o kojima se raspravljalo razvile bi svijest zdravstvenih radnika i bolesnika o postojećem riziku (npr. promjene sažetka opisa svojstava lijeka, izravni dopis za zdravstvene radnike, kartica upozorenja za bolesnike) ili bi smanjile broj bolesnika koji upotrebljavaju folkodin (npr. ograničenje indikacije ili promjena pravnog statusa). Međutim, tim se mjerama rizik od anafilaksije povezane s NMBA-om u pojedinačnih bolesnika izloženih folkodinu ne bi smanjio na najmanju moguću mjeru. Nadalje, odluka o primjeni NMBA-a tijekom anestezije temelji se na kliničkoj nužnosti i ne može se izbjeći ni u jednoj podpopulaciji, bez obzira na povijest uporabe folkodina. Stoga bi bolesnici izloženi folkodinu i dalje bili izloženi riziku od anafilaksije povezane s NMBA-om, koja se smatra ozbiljnom, nepredvidljivom i opasnom za život. PRAC također nije mogao utvrditi mjere koje bi zdravstvenim radnicima omogućile da utvrde koji će bolesnici liječeni folkodinom razviti unakrsnu senzibilizaciju i reakcije na NMBA-ove. Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, kada bi bili ispunjeni, pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove u utvrđenoj populaciji bolesnika. Konačno, PRAC je napomenuo da su u državama članicama EU-a dostupne druge terapijske alternative za liječenje neproduktivnog suhog kašlja, kao što su kodein, etilmorfin, dekstrometorfan, butamirat i drugi.

Stoga je PRAC zaključio da rizik od perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-ovima nadmašuje koristi od lijekova koji sadrže folkodin u liječenju neproduktivnog kašlja, simptomatske indikacije koja se smatra akutnom, a ne ozbiljnom.

Zbog toga je PRAC preporučio ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže folkodin.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže folkodin.
- PRAC je u pisanom i usmenom obrazloženju pregledao sve dostupne podatke za lijekove koji sadrže folkodin u vezi s rizikom od perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-ovima. To je uključivalo rezultate opservacijskih ispitivanja (uključujući ispitivanje ALPHO), podatke iz literature, analize slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, kao i odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podneske dionika.
- PRAC smatra da pregledani podatci potvrđuju povezanost između uporabe folkodina i rizika od perianestetičke anafilaktičke reakcije na NMBA-ove, nepredvidivu i potencijalno životno opasnu situaciju.
- U bolesnika liječenih folkodinom nisu utvrđene specifične karakteristike perianestetičke anafilaktičke reakcije na NMBA te se stoga smatra da su svi ti bolesnici izloženi riziku. Osim toga, PRAC nije mogao utvrditi mjere minimizacije rizika koje bi bile učinkovite u smanjenju rizika od perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-ovima u bolesnika koji su liječeni lijekovima koji sadrže folkodin.
- PRAC je stoga zaključio da rizik od perianestetičke anafilaktičke reakcije povezane s NMBA-ovima nadmašuje korist folkodina u liječenju neproduktivnog kašlja, simptomatske indikacije koja se smatra akutnom, a ne ozbiljnom.
- Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, ako se ispune, pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže folkodin u utvrđenoj populaciji bolesnika.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže folkodin više nije povoljan te ga je potrebno opozvati.

### **Stajalište CMDh-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

### ***Opći zaključak***

Slijedom toga, CMDh smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže folkodin nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže folkodin.