

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Folkodinas yra morfinano alkaloidas, kuris yra morfino darinys su 2-morfolinoetilo grupe 3-iojoje pozicijoje. Tai yra opiatas, tiesiogiai veikiantis ilgąsias smegenis – centrinės nervų sistemos (CNS) kosulio centrą, kuriuo gydomi vaikams ir suaugusiesiems pasireiškiantys kosulio ir peršalimo ligų simptomai.

Folkodinas vartojamas kaip kosulį slopinantis vaistas nuo XX a. 6-ojo dešimtmečio. Europos Sąjungoje (ES) vaistai, kurių sudėtyje yra folkodino, šiuo metu įregistruoti septyniose valstybėse narėse: Belgijoje, Kroatijoje, Prancūzijoje, Airijoje, Lietuvoje, Liuksemburge ir Slovėnijoje. Preparatai, kurių sudėtyje yra folkodino, taip pat tiekiami Šiaurės Airijos rinkai. ES valstybėse narėse vaistai, kurių sudėtyje yra folkodino, parduodami kaip vaistai, skirti simptominiam ūminio sauso ir neproduktyvaus suaugusiųjų ir vaikų kosulio gydymui. Registruoti vaistiniai preparatai skiriasi vienas nuo kito pagal vaikų, kuriems galima skirti tokį vaistą, amžių, ir jauniausias amžius yra 30 mėnesių. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra folkodino, parduodami tiek su receptu, tiek be recepto. Be recepto parduodamų vaistinių preparatų vartojimo trukmė yra ribota, t. y. ne daugiau kaip kelios dienos, o tada reikia pasikonsultuoti su gydytoju; tai atitinka bendrąsias rekomendacijas dėl be recepto parduodamų vaistinių preparatų. Apytiksliai apskaičiuota bendra visų vaistinių preparatų vartojimo trukmė visose ES šalyse kartu sudėjus yra maždaug 1 025 437 089 pacientų metų. Daugiausia šių vaistinių preparatų vartojama Prancūzijoje, kur bendra jų vartojimo trukmė yra maždaug 1 022 141 456 pacientų metų.

2011 m. Prancūzijos vaistų agentūra (ANSM) inicijavo 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl galimos IgE antikūnų gamybą skatinančio įjautrinimo neuroraumeniniams blokatoriams (toliau – NRB), pvz., atrakuriui, cisatrakuriui, mivakuriui, pankuroniui, rokuroniui, suksametonui ir vekuroniui, rizikos vartojant folkodino. Kreipimosi procedūra buvo pradėta paskelbus mokslinių straipsnių duomenis, kurie leidžia manyti, kad esama sąsajos tarp folkodino vartojimo ir kryžminio įjautrinimo NRB, kuris gali sukelti anafilaksines reakcijas taikant anesteziją. Šie paskelbti duomenys daugiausia buvo susiję su Norvegija ir Švedija, kuriose folkodinas nebeparduodamas. Iš spontanių pranešimų duomenų matyti, kad, 2008–2009 m. Prancūzijoje su NRB susijusio anafilaksinio šoko atvejų skaičius buvo 25 proc. didesnis, nei 2003–2004 m. Tai sutapo su 9 proc. Prancūzijoje padidėjusia vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, vartojimo apimtimi. Dėl šios priežasties ANSM pakeitė vaistų, kurių sudėtyje yra folkodino, skyrimo tvarką ir pradėjo 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą.

2011 m. kreipimosi procedūros metu išsamiai peržiūrėjęs turimus duomenis, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) nustatė, kad ryšį tarp folkodino vartojimo ir su NRB susijusios anafilaksijos patvirtinantys įrodymai yra neabsoliutūs, neviseškai nuoseklūs ir jais negalima pagrįsti išvados, kad esama didelės kryžminio įjautrinimo NRB rizikos ir kad dėl to operacijos metu gali išsivystyti anafilaksija. Vis dėlto, CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad reikia išsamiau ištirti folkodino vartojimo ir su NRB susijusios anafilaksijos sąsajos galimybę. Po šios kreipimosi procedūros buvo nustatytas reikalavimas atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PASS).

Tuo tarpu 2021 m. Australijos autorių grupė (Sadleir et al, 2021) paskelbė Vakarų Australijoje atlikto vienacentrio tyrimo rezultatus; atliekant šį tyrimą, grupė pacientų, kuriems pasireiškė su NRB (t. y. rokuroniu ir vekuroniu) susijusi anafilaksija, buvo lyginama su grupe pacientų, kuriems pasireiškė su cefazolinu susijusi anafilaksija. Peržiūrėjus rezultatus, išryškėjo, kad nutukimas yra su NRB susijusios anafilaksijos rizikos veiksnys, ir kad folkodino vartojimas susijęs su labai didele anafilaksijos dėl reakcijos į NRB grupės raumenų relaksantus rizika. Šis tyrimas buvo vertinamas 2022 m. užbaigtos su folkodinu susijusių periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų bendro vertinimo (PSUSA) procedūros (PSUSA/00002396/202105) metu. Po šios procedūros, nepaisydamas to, kad Australijoje taikoma kitokia anestezijos praktika ir kad dėl to negalima Europos Sąjungai ekstrapoliuoti visų Australijoje atlikto tyrimo rezultatų, PRAC nusprendė, kad negalima atmesti folkodino vartojimo priežastinio ryšio

su kryžminių reaktyvumu į NRB galimybės, ir rekomendavo, laukiant, kol bus gauti alergijos neuroraumeniniams blokatoriams ir folkodino vartojimo tyrimo (angl. *Allergy to Neuromuscular Blocking Agents and Pholcodine Exposure*, ALPHO) rezultatai, atnaujinti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, (įskaitant fiksuotų dozių derinius) preparato informacinius dokumentus, kad į juos būtų įtrauktas pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams skirtas įspėjimas apie tai, kad gauta pranešimų apie kryžminio folkodino ir NRB reaktyvumo, kuris sukėlė rimtas alergines reakcijas (anafilaksiją), atvejus.

2022 m. birželio 30 d. Prancūzijos vaistų agentūra (ANSM) gavo preliminarinius tyrimo ALPHO – poregistracinio saugumo tyrimo (PASS), kuris turėjo būti atliktas įgyvendinant po 2011 m. užbaigtos ankstesnės kreipimosi procedūros nustatytą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygą ir kurį atliekant buvo vertinama pavartojus folkodino kylanti su NRB susijusios anafilaksijos rizika – rezultatus. Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingą folkodino vartojimo ir su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos rizikos ryšį.

Remdamasi šiais naujais duomenimis, kurie atitinka Australijoje Sadleir *et al*/ atlikto tyrimo duomenis, ANSM nusprendė, kad hipotezė, jog folkodino vartojimas veikiausiai yra susijęs su nenusipėjamos su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos rizika, yra patvirtinta. Net jeigu Australijoje atliktas tyrimas būtų patvirtinęs, kad folkodino vartojimas gali būti su NRB susijusios anafilaksijos rizikos veiksnys, dėl kitokios anestezijos praktikos Europos Sąjungai nebūtų galima ekstrapoliuoti visų šio vienacentrio tyrimo rezultatų. Reikalavimas atlikti tyrimą ALPHO buvo nustatytas po 2011 m. kreipimosi procedūros, kaip ES išduoto registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga, ir jį atlikus gauta daugiau metodologijos atžvilgiu patikimų rezultatų (tai buvo su dideliu skaičiumi pacientų ES atliktas daugiacentris tyrimas).

Atsižvelgdama į naujus poregistracinio saugumo tyrimo duomenis, taip pat į šios rizikos rimtumą ir nenusipėjamumą ir į tai, kad vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra folkodino, gydomi gyvybei nepavojingi funkciniai simptomai (neproduktyvus kosulys), ANSM laikėsi nuomonės, jog vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas, ir apsvaustė galimybę sustabdyti šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą Prancūzijoje.

2022 m. rugpjūčio 19 d. Prancūzijos vaistų agentūra (ANSM) pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą skubią Sąjungos procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us), sustabdyti jo(-ų) galiojimą, keisti jo (-ų) sąlygas arba palikti jį (-uos) galioti.

2022 m. gruodžio 1 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvaustė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Remiantis visais turimais duomenimis, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, veiksmingumas taikant simptominių neproduktyvaus kosulio gydymą laikomas įrodytu, atsižvelgiant į šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus ir ankstesnės 2011 m. užbaigtos CHMP kreipimosi procedūros išvadas dėl veiksmingumo. Po minėtos kreipimosi procedūros negauta jokių naujų veiksmingumo duomenų. Dėl bendrų folkodino saugumo charakteristikų pažymėtina, kad dauguma nepageidaujamų reakcijų, panašiai kaip pasireiškiančios vartojant kitus opioidus, susijusios su virškinamojo trakto ir psichikos sutrikimais. Tačiau peržiūrėjus per visus metus gautus pranešimus apie individualius atvejus ir tyrimų rezultatus, kilo susirūpinimas, kad folkodinu gydomiems pacientams gali

kilti alerginių reakcijų ir net anafilaksinės reakcijos į kitas medžiagas, ypač alergenų su ketvirtiniais amonio junginiais, pvz., NRB, pavojus.

Dėl šios rizikos 2011 m. CHMP atliko peržiūrą ir nusprendė, kad ryšį tarp folkodino vartojimo ir su NRB susijusios anafilaksijos patvirtinantys įrodymai neabsoliutūs ir neviseškai nuoseklūs. Vis dėlto CHMP priėjo prie išvados, kad reikia išsamiau ištirti folkodino vartojimo ir su NRB susijusios anafilaksijos sąsajos galimybę. Po tos kreipimosi procedūros buvo nustatytas reikalavimas atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PASS). Tokio tyrimo, pavadinimu ALPHO, rezultatai gauti 2022 m. ir jie buvo išsamiai įvertinti šios saugumo peržiūros procedūros metu. Tyrimo ALPHO rezultatai parodė statistiškai reikšmingą folkodino vartojimo likus ne daugiau kaip 12 mėnesių iki taikant anesteziją ir su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos rizikos ryšį (pakoreguotas rizikos koeficientas (RK) =4,2, 95 % pasikliautinis intervalas (PI) (2,5; 6,9)). Nepaisant kai kurių nustatytų tyrimo trūkumų, šio tyrimo duomenys patvirtina su NRB susijusios anafilaksijos sąsają su anksčiau vartotu folkodinu, kurios negalima paneigti remiantis kitų veiksmų poveikiu ar paklaidomis. Be to, tyrimo ALPHO rezultatai papildė gausėjančius mokslinių straipsnių duomenis ir ankstesnių epidemiologinių tyrimų duomenis, kurie patvirtina, kad folkodinas yra svarbus su NRB susijusios anafilaksijos rizikos veiksnys. Todėl PRAC laikosi nuomonės, kad, remiantis visais įrodymais, yra pakankamai duomenų, patvirtinančių priežastinį folkodino vartojimo ir su NRB susijusios anafilaksijos ryšį.

Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad, nepaisant nedidelio dokumentais patvirtintų būtent su reakcija į folkodiną susijusios anafilaksijos atvejų skaičiaus, perioperacinė anafilaksija (įskaitant su NRB susijusią anafilaksiją) yra rimta ir gyvybei pavojinga klinikinė būklė, kuri yra reta (pasireiškia atliekant 1 iš 10 000 anestezijos procedūrų), bet su ja susijęs mirtingumas yra palyginti didelis (4–6 proc.). Todėl, būtina imtis visų galimų priemonių, kad šio nepageidaujamo reiškinio atvejų skaičius būtų kuo mažesnis. Kaip aptarta 2.2.4 skyriuje, atkreipiamas dėmesys į tai, kad kryžminį įjautrinimą NRB gali paskatinti ir su NRB susijusią anafilaksiją gali sukelti daugiau įvairių medžiagų. Atliekant tyrimą ALPHO, tokių medžiagų ekspozicija buvo vertinama kaip galimas iškraipantis kintamasis. Tačiau šių medžiagų ekspozicijos, pvz., profesinės ketvirtinių amonio junginių ekspozicijos, gali nepavykti nei nustatyti, nei visiškai užkirsti jai kelią ar ją sumažinti. Remiantis peržiūrėtais duomenimis, nustatyta, kad, nepaisant kitų rizikos veiksnių, folkodinas yra su NRB susijusios anafilaksijos rizikos veiksnys. Svarbu tai, kad epidemiologiniai tyrimai rodo, jog iš rinkos pašalinus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra folkodino, perioperacinės anafilaksijos atvejų gerokai sumažėjo. Tai patvirtina Norvegijoje atliktas tyrimas, kurio rezultatai parodė, kad praėjus šešeriems metams nuo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, pašalinimo iš Norvegijos rinkos, Norvegijos populiacijoje nustatoma reikšmingai mažiau IgE gamybą skatinančio įjautrinimo atvejų ir kad Norvegijos pacientai pradėjo kliniškai geriau toleruoti NRB (De Pater, 2017). Iš šių rezultatų matyti, kokį poveikį gali turėti atitinkami veiksmai folkodino vartojimo klausimu.

Šios procedūros metu PRAC, atsižvelgdamas į peržiūrėtus ir pirmiau paminėtus duomenis, aptarė galimas priemones, kuriomis būtų galima sumažinti su NRB susijusios anafilaksijos riziką iki priimtino lygio, pvz., indikacijos apribojimą, preparato informacinių dokumentų atnaujinimą, vaisto skyrimo tvarkos pakeitimą, kad jį būtų galima įsigyti tik pateikus receptą, paciento įspėjamąją kortelę ir tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) išplatimą. Apskritai, PRAC laikosi nuomonės, kad rizikos mažinimo priemonės yra netinkamos ir neveiksmingos, kad jomis būtų galima iki priimtino lygio sumažinti su NRB susijusios anafilaksijos riziką pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi folkodinu. Apskritai, aptartos rizikos mažinimo priemonės padėtų pagerinti sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų informuotumą apie esamą riziką (pvz., preparato charakteristikų santraukos pakeitimai, tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, paciento įspėjamoji kortelė) arba sumažinti folkodiną vartojančių pacientų skaičių (pvz., indikacijos apribojimas arba teisinio statuso pakeitimas). Vis dėlto, šiomis priemonėmis nebūtų sumažinta su NRB susijusios anafilaksijos rizika pavieniams folkodiną vartojusiems pacientams. Be to, sprendimas naudoti neuroraumeninį blokatorių

taikant anesteziją yra pagrįstas klinicine būtinybe ir to neišvengti nė viename populiacijos pogrupyje, nepaisant to, ar praeityje pacientas vartojo folkodino, ar ne. Todėl folkodino vartojusiems pacientams vis tiek kiltų su NRB susijusios anafilaksijos, kuri laikoma rimta, nenuspėjama ir gyvybei pavojinga reakcija, pavojus. PRAC taip pat nepavyko nustatyti priemonių, kurias taikydami sveikatos priežiūros specialistai galėtų nustatyti, kuriems folkodinu gydytiems pacientams išsivystys kryžminis įjautrinimas NRB ir pasireikš reakcijos į NRB; Be to, PRAC nepavyko nustatyti sąlygos (-ų), kurią (-ias) įvykdžius būtų galima įrodyti teigiamą šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį apibrėžtoje pacientų populiacijoje. Galiausiai, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad ES valstybėse narėse yra kitų galimų neproduktyvaus sauso kosulio gydymo priemonių, pvz., kodeinas, etilmorfinas, dekstrometorfanas, butamiratas ir kt.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos rizika yra didesnė už vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, teikiamą naudą gydant neproduktyvų kosulį, t. y. jį vartojant pagal sveikatos sutrikimo, kuris laikomas ūminiu ir nerimtu, simptominio gydymo indikaciją;

Dėl šių priežasčių PRAC rekomendavo panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, duomenis apie su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos pavojų. Be kita ko, aptarti stebėjimo tyrimų (įskaitant tyrimą ALPHO) rezultatai, mokslinių straipsnių duomenys, po vaistų pateikimo rinkai gauti pranešimai apie individualius atvejus, taip pat registruotojų pateikti atsakymai ir suinteresuotųjų subjektų pateikti dokumentai;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad peržiūretais duomenimis patvirtinta, jog folkodino vartojimas susijęs su perianestezinės anafilaksinės reakcijos į NRB, t. y. nenuspėjamos būklės, kuri gali būti pavojinga gyvybei, rizika;
- nepavyko nustatyti jokių konkrečių folkodinu gydytų pacientų charakteristikų, kurias būtų galima susieti su perianestezine anafilaksine reakcija, todėl laikoma, kad visiems šiems pacientams kyla pavojus. Be to, PRAC nepavyko nustatyti rizikos mažinimo priemonių, kurios būtų veiksmingos siekiant sumažinti su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos riziką pacientams, kurie buvo gydomi vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra folkodino;
- todėl PRAC priėjo prie išvados, kad su NRB susijusios perianestezinės anafilaksinės reakcijos rizika yra didesnė už folkodino teikiamą naudą gydant neproduktyvų kosulį, t. y. jį vartojant pagal sveikatos sutrikimo, kuris laikomas ūminiu ir nerimtu, simptominio gydymo indikaciją;
- be to, PRAC nepavyko nustatyti sąlygų, kurias įvykdžius būtų galima įrodyti teigiamą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, naudos ir rizikos santykį apibrėžtoje pacientų populiacijoje.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas ir reikėtų panaikinti jų registracijos pažymėjimus.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Taigi, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folkodino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CMD(h) rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje folkodino, registracijos pažymėjimus.