

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Folkodīns ir morfināna alkaloīds, kas ir morfīna atvasinājums ar 2-morfolīnetilgrupu trešajā pozīcijā. Tas ir opiāts, kas iedarbojas tieši uz iegarenajām smadzenēm (*Medulla oblongata*), t. i., centrālās nervu sistēmas (CNS) klepus centru, un ko lieto klepus un saaukstēšanās simptomu ārstēšanai bērniem un pieaugušajiem.

Folkodīnu lieto kā klepu mazinošu līdzekli kopš 20. gadsimta 50. gadiem. Eiropas Savienībā (ES) folkodīnu saturošas zāles pašlaik ir apstiprinātas septiņās ES dalībvalstīs (DV): Beļģijā, Francijā, Horvātijā, Īrijā, Lietuvā, Luksemburgā un Slovēnijā. Folkodīnu saturošas zāles ir pieejamas arī Ziemeļīrijā. Folkodīnu saturošas zāles tiek tirgotas ES dalībvalstīs akūta sausa, neproduktīva klepus simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem. Bērniem lietojamais vecuma ierobežojums ir atkarīgs no tā, vai zāles ir reģistrētas un vai 30 mēnešu vecums ir zemākā atļautā vecuma robeža. Folkodīnu saturošas zāles ir pieejamas gan ar recepti, gan bez tās. Bezrecepšu zāļu lietošanas ilgums ir ierobežots līdz vairākām dienām, pēc tam jākonsultējas ar ārstu saskaņā ar vispārējiem norādījumiem par bezrecepšu zālēm. Kumulatīvās ekspozīcijas rupja aplēse visām zālēm visās ES valstīs kopā ir aptuveni 1 025 437 089 pacientgadi. Visaugstākais ekspozīcijas līmenis ir Francijā, kur kumulatīvā ekspozīcija ir aptuveni 1 022 141 456 pacientgadi.

Francijas Valsts zāļu un veselības produktu drošības aģentūra (ANSM) 2011. gadā ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu par potenciālu IgE sensibilizācijas risku pret neiromuskulāriem blokatoriem (NMBA), piemēram, atrakūriju, cisatrukūriju, mivakūriju, pankuroniju, rokuroniju, suksametoniju un vekuroniju, lietojot folkodīnu. Pārskatīšanu ierosināja pēc literatūras datu publicēšanas, kas liecina par saikni starp folkodīna patēriņu un krustenisko sensibilizāciju pret NMBA, kā rezultātā anestēzijas laikā rodas anafilaktiskas reakcijas. Publicētie dati galvenokārt attiecās uz Norvēģiju un Zviedriju, kur folkodīnu vairs netirgoja. Francijā spontāno ziņojumu dati liecina par 25 % anafilaktisko šoku skaita pieaugumu NMBA 2008.–2009. gada periodā, salīdzinot ar 2003.–2004. gada periodu. Tas sakrita ar folkodīnu saturošu zāļu patēriņa pieaugumu par 9 % Francijā starp šiem diviem periodiem. Tā rezultātā ANSM mainīja folkodīnu saturošo zāļu parakstīšanas statusu uz recepšu zālēm un ierosināja veikt pārskatīšanu saskaņā ar 31. pantu.

Pēc pieejamo datu rūpīgas pārskatīšanas procedūras laikā 2011. gadā Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka pierādījumi par saikni starp folkodīna lietošanu un ar NMBA saistītu anafilaksi ir netieši, nav pilnībā konsekventi un nepamato secinājumu, ka pastāv ievērojams krusteniskās sensibilizācijas pret NMBA risks un sekojoša anafilakses attīstība operācijas laikā. Tomēr CHMP arī secināja, ka ir nepieciešama turpmāka izpēte par iespējamo saistību starp folkodīna lietošanu un ar NMBA saistītu anafilaksi. Šīs pārvērtēšanas rezultātā tika uzdots veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu (PASS).

Tai pat laikā Austrālijas grupa 2021. gadā (*Sadleir et al.*, 2021) publicēja Rietuma Austrālijā veikta monocentriskā pētījuma rezultātus, kurā salīdzināja pacientu grupu ar anafilaksi uz NMBA (t. i., rokuroniju un vekuroniju) ar pacientu grupu, kuriem bija anafilakse uz cefazolīnu. Rezultātos tika uzsvērta aptaukošanās kā NMBA anafilakses riska faktora nozīme un tika pierādīts, ka folkodīna lietošana ir saistīta ar ļoti nozīmīgu anafilakses risku uz NMBA muskuļu relaksantiem. Šo pētījumu novērtēja 2022. gadā pabeigtajā Periodiskā drošuma ziņojuma vienota novērtējuma (PSUSA) procedūrā par folkodīnu (PSUSA/00002396/202105). Tā rezultātā neatkarīgi no dažādām anestēzijas praksēm un tāpēc, ka Austrālijas pētījuma rezultātus nevar pilnībā ekstrapolēt uz ES, PRAC uzskatīja, ka nav iespējams izslēgt cēloņsakarību starp folkodīnu un krustenisko reaktivitāti uz NMBA, un ieteica, gaidot ALPHO pētījuma rezultātus, atjaunināt visu folkodīnu saturošo zāļu (tostarp fiksētas devas kombināciju) informāciju, lai brīdinātu pacientus un veselības aprūpes speciālistus (VAS), ka starp folkodīnu un NMBA ir ziņots par krustenisku reaktivitāti, kas izraisa nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaksi).

Francijas zāļu aģentūra (ANSM) 2022. gada 30. jūnijā saņēma *ALPHO* pētījuma sākotnējos rezultātus, kas tika noteikti pēcreģistrācijas drošuma pētījumā (*PASS*), kurā tika novērtēts anafilakses risks uz NMBA pēc folkodīna lietošanas un kurš tika veikts kā folkodīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības nosacījums pēc iepriekšējās pārvērtēšanas 2011. gadā. Pētījuma rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu saikni starp folkodīna iedarbību un ar NMBA saistītu perianestētiska anafilaktiskas reakcijas risku.

Pamatojoties uz šiem jaunajiem datiem, kas atbilst Austrālijas pētījumam no *Sadleir et al.*, ANSM ņēma vērā hipotēzi, ka folkodīna patēriņš, iespējams, ir saistīts ar neprognozējamu perianestētisku ar NMBA saistītu anafilaktisku reakciju risku, kā apstiprināts. Pat ja Austrālijas pētījumā ir pierādīts, ka folkodīna patēriņš var būt NMBA anafilakses riska faktors, šā monocentriskā pētījuma rezultātus nevar pilnībā ekstrapolēt uz ES dažādu anestēzijas metožu dēļ. *ALPHO* pētījumu noteica par ES reģistrācijas apliecības nosacījumu pēc 2011. gada pārvērtēšanas, un tas sniedza pārliecinošākus rezultātus saskaņā ar metodoloģiju (multicentrisks pētījums, kas veikts Eiropas Savienībā ievērojamam skaitam pacientu).

Ņemot vērā jaunus datus no *PASS*, ņemot vērā šā riska nopietnību un neparedzamību, kā arī to, ka folkodīnu saturošas zāles tiek lietotas dzīvību neapdraudošu funkcionālu simptomu (neproduktīva klepus) ārstēšanai, ANSM uzskatīja, ka folkodīnu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība vairs nav labvēlīga, un uzskatīja, ka šo zāļu reģistrācijas apliecību darbība Francijā ir jāaptur.

Francijas zāļu aģentūra (ANSM) 2022. gada 19. augustā uzsāka steidzamu Savienības procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu un lūdza *PRAC* novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz folkodīnu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību un izdot ieteikumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecība(-as) ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur uz laiku vai pilnībā.

PRAC 2022. gada 1. decembrī pieņēma ieteikumu, ko saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu izskatīja *CMDh*.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ņemot vērā šo zāļu reģistrācijas apliecības, kā arī secinājumus par efektivitāti iepriekšējā *CHMP* 2011. gada pārvērtēšanas procedūrā, visi pieejamie dati ļauj uzskatīt, ka folkodīnu saturošo zāļu efektivitāte neproduktīva klepus simptomātiskā ārstēšanā ir noteikta. Kopš iepriekšējās pārvērtēšanas procedūras jauni dati par efektivitāti nav pieejami. Attiecībā uz folkodīna vispārējo drošuma profilu lielākā daļa zāļu blakusparādību ir saistītas ar kuņģa un zarnu trakta un psihiskiem traucējumiem līdzīgi kā citiem opioīdiem. Tomēr gadu gaitā gadījumu ziņojumi un pētījumu rezultāti radīja bažas, ka ar folkodīnu ārstētie pacienti var būt pakļauti alerģisku reakciju un pat anafilaktisku reakciju riskam pret citām vielām, jo īpaši alergēniem ar četrzīvētā amonija jonu, piemēram, NMBA.

Attiecībā uz šo risku *CHMP* 2011. gadā veica pārskatīšanu un uzskatīja, ka pierādījumi par saikni starp folkodīnu un ar NMBA saistītu anafilaksi ir netieši un nav pilnīgi konsekventi. Tomēr *CHMP* secināja, ka ir nepieciešami papildu pētījumi par iespējamu saistību starp folkodīna lietošanu un ar NMBA saistītu anafilaksi. Pārvērtēšanas rezultātā tika noteikts, ka jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījums (*PASS*). Šāda pētījuma, ko sauc *ALPHO*, rezultāti kļuva pieejami 2022. gadā un tika rūpīgi novērtēti šajā drošuma pārskatā. *ALPHO* pētījuma rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu saistību starp folkodīna lietošanu 12 mēnešu laikā pirms anestēzijas un ar NMBA saistītas perianestētiskas anafilaktiskas reakcijas risku (VAI korigēts=4,2 TI 95 % [2,5; 6,9]). Lai gan bija daži identificēti pētījuma ierobežojumi, šā pētījuma dati liecina par saistību starp ar NMBA saistītas anafilakses risku un iepriekšēju folkodīna lietošanu, ko nevar atspēkot ar citām sekām vai neobjektivitāti. Turklāt *ALPHO* pētījuma konstatējumi papildina zinātnisko publikāciju ziņojumos un iepriekšējos epidemioloģiskajos pētījumos gūtos pierādījumus, ka folkodīns ir svarīgs ar NMBA saistītas anafilakses riska faktors. Tādēļ *PRAC* uzskata, ka, pamatojoties uz pierādījumu kopumu, cēloņsakarība starp folkodīna lietošanu un ar NMBA saistītu anafilaksi ir uzskatāma par pietiekami pierādītu.

Jāuzsver arī tas, ka, lai gan dokumentēto anafilakses gadījumu skaits tieši pret folkodīnu ir neliels, perioperatīvā anafilakse (tostarp anafilakse uz NMBA) ir nopietns un dzīvībai bīstams medicīnisks stāvoklis reti (1/10 000 anestēzijas procedūru), bet ar salīdzinoši augstu mirstību (4–6 %). Tāpēc ir jāveic visi pieejamie pasākumi, lai samazinātu šo zāļu lietošanas biežumu. Kā iztīrās

2.2.4. apakšpunktā, tiek atzīmēts, ka plašāks aģentu diapazons var izraisīt krustenisku sensibilizāciju pret NMBA un izraisīt ar NMBA saistītu anafilaksi. *ALPHO* pētījumā šādu aģentu iedarbība bija jāucējrisks. Tomēr šo aģentu ekspozīciju, piemēram, četrreizvietotā amonija jonu arodekspozīciju, var nebūt iespējams ne identificēt, ne pilnībā novērst, ne mazināt. Pamatojoties uz izskatītajiem pierādījumiem, folkodīnu identificē kā ar NMBA saistītas anafilakses riska faktoru neatkarīgi no citiem riska faktoriem. Svarīgi, ka epidemioloģiskie pētījumi norāda, ka perioperatīvās anafilakses gadījumu skaits ir ievērojami samazinājies pēc folkodīnu saturošu zāļu izņemšanas no tirgus. To apstiprina pētījums, kas veikts Norvēģijā, kur sešus gadus pēc folkodīnu saturošu zāļu izņemšanas no Norvēģijas tirgus Norvēģijas populācijā ievērojami samazinājās IgE sensibilizācija un tā kļuva klīniski tolerantāka pret NMBA (*De Pater.*, 2017). Šie rezultāti norāda uz iespējamo ietekmi, ko rada iedarbība uz folkodīna lietošanu.

Saistībā ar procedūru, kā arī ņemot vērā iepriekš aprakstītos pierādījumus, *PRAC* apsprieda iespējamās pasākumus, kas līdz pieņemamam līmenim samazinātu ar NMBA saistītas anafilakses risku, piemēram, indikācijas ierobežojumus, zāļu apraksta atjauninājumus, pāreju uz recepšu zāļu statusu, pacienta brīdinājuma kartītes un Tiešā veselības aprūpes profesionālā paziņojuma (*DHPC*) izplatīšanu. Kopumā *PRAC* neuzskata, ka riska mazināšanas pasākumi (RMP) ir piemēroti un efektīvi pasākumi, lai līdz pieņemamam līmenim samazinātu ar NMBA saistītas anafilakses risku pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar folkodīnu. Kopumā apspriestie RMP palielinātu veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par esošo risku (piemēram, izmaiņas zāļu aprakstā, *DHPC*, pacientu brīdinājuma kartītē) vai samazinātu folkodīnu lietojošo pacientu skaitu (piemēram, indikāciju ierobežošana vai juridiskā statusa maiņa). Tomēr šie pasākumi nemazinātu ar NMBA saistītas anafilakses risku konkrētam pacientam, kas ir eksponēts folkodīna iedarbībai. Turklāt lēmums par NMBA lietošanu anestēzijas laikā ir pamatots ar klīnisku nepieciešamību, un no tā nevar izvairīties nevienā subpopulācijā neatkarīgi no folkodīna lietošanas vēstures. Tāpēc pacienti, kuri tiek eksponēti folkodīna iedarbībai, jāprojām būtu pakļauti ar NMBA saistītas anafilakses riskam, ko uzskata par nopietnu, neprognozējamu un dzīvībai bīstamu. *PRAC* arī nevarēja identificēt pasākumus, kas ļautu veselības aprūpes speciālistiem noteikt, kuriem ar folkodīnu ārstētiem pacientiem radīsies krusteniska sensibilizācija un reakcijas uz NMBA. Turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nosacījumus, kuru izpildīšanas gadījumā būtu pierādīta labvēlīga šo zāļu ieguvuma un riska attiecība konkrētajā pacientu populācijā. Visbeidzot, *PRAC* ņēma vērā, ka ES dalībvalstīs ir pieejamas citas terapeitiskas alternatīvas neproduktīva sausa klepus ārstēšanai, piemēram, kodeīns, etilmorfīns, dekstrometorfāns, butamirāts un citas.

Tāpēc *PRAC* secināja, ka ar NMBA saistītas perianestētiskas anafilaktiskas reakcijas risks pārsniedz folkodīnu saturošu zāļu ieguvumus neproduktīva klepus ārstēšanā, kas ir simptomātiska indikācija, kura tiek uzskatīta par akūtu un nav nopietna.

Tādēļ *PRAC* ieteica atsaukt folkodīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC 107.i pantu veikto procedūru folkodīnu-saturošām zālēm.
- *PRAC* rakstveidā un mutiskos paskaidrojumos pārskatīja visus datus, kas pieejami par folkodīnu-saturošām zālēm saistībā ar perianestētiskas anafilaktiskas reakcijas risku, kas

saistīts ar NMBA. Tie ietvēra novērojuma pētījumu (tostarp *ALPHO* pētījuma) rezultātus, literatūras datus, pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumus, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtās atbildes un ieinteresēto personu iesniegumus.

- *PRAC* uzskatīja, ka pārskatītie dati apstiprina saistību starp folkodīna lietošanu un perianestētiskas anafilaktiskas reakcijas risku uz NMBA, kas ir neparedzama un potenciāli dzīvībai bīstama situācija.
- Pacienti, kuri ārstēti ar folkodīnu, nav iespējams identificēt specifiskas pazīmes par perianestētisku anafilaktisku reakciju uz NMBA, tāpēc visi šie pacienti tiek uzskatīti par eksponētiem pakļautiem. Turklāt *PRAC* nevarēja identificēt riska mazināšanas pasākumus, kas būtu efektīvi, lai samazinātu ar NMBA saistītu perianestētiskas anafilaktiskas reakcijas risku pacientiem, kuri ārstēti ar folkodīnu saturošām zālēm.
- Tādēļ *PRAC* secināja, ka ar NMBA saistītas perianestētiskas anafilaktiskas reakcijas risks pārsniedz folkodīna ieguvumu neproduktīva klepus ārstēšanā, uzskatot Simptomātisku indikāciju par akūtu un nenopietnu.
- Turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nosacījumus, kuru izpildīšanas gadījumā tiktu pierādīta pozitīva folkodīnu-saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība noteiktā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, *PRAC* secināja, ka folkodīnu-saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība vairs nav pozitīva un ir jāatsauc.

***CMDh* nostāja**

Izskatījusi *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārīgs secinājums

Attiecīgi *CMDh* uzskata, ka folkodīnu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība vairs nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CMDh* iesaka atsaukt folkodīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.