

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Pholcodine huwa alkaloidje tal-morphinane li huwa derivattiv ta' morfina bi grupp ta' 2-morfolinoetil fil-pożizzjoni ta' 3. Huwa opjat li jaġixxi direttament fuq il-medulla oblongata, iċ-ċentru tas-sogħla tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) li jintuża għat-trattament tas-sogħla u s-sintomi ta' riħ fit-tfal u fl-adulti.

Pholcodine ilu jintuża bħala soppressant ta' sogħla sa mill-ħamsinijiet. Fl-Unjoni Ewropea (UE), il-mediċini li fihom pholcodine bħalissa huma approvati f'seba' Stati Membri (SM) tal-UE: il-Belġju, il-Kroazja, Franza, l-Irlanda, il-Litwanja, il-Lussemburgu u s-Slovenja. Prodotti li fihom pholcodine huma disponibbli wkoll fl-Irlanda ta' Fuq. Il-prodotti li fihom pholcodine huma mqiegħda fis-suq fl-Istati Membri tal-UE għat-trattament sintomatiku ta' sogħla xotta akuta u mhux produttiva fl-adulti u fit-tfal. Il-limitu tal-età għall-użu fit-tfal iwarja bejn il-prodotti awtorizzati bl-età ta' 30 xahar li hija l-inqas limitu tal-età awtorizzat. Prodotti mediċinali li fihom pholcodine huma disponibbli kemm b'riċetta medika kif ukoll mingħajrha. Il-prodotti disponibbli mingħajr riċetta medika għandhom tul ta' użu limitat sa diversi jiem li wara wieħed għandu jfittex parir mediku li jkun f'konformità mal-gwida ġenerali għal prodotti li jinxtraw mingħajr riċetta (OTC). Stima approssimattiva tal-esponiment kumulattiv għall-prodotti kollha fil-pajjiżi kollha tal-UE kkombinati hija ta' madwar 1 025 437 089 sena ta' pazjent. L-esponiment huwa l-oġġla fi Franza, fejn l-esponiment kumulattiv huwa ta' madwar 1 022 141 456 sena ta' pazjent.

Fl-2011, inbeda riferiment skont l-Artikolu 31 mill-ANSM dwar ir-riskju potenzjali ta' sensitizzazzjoni tal-IgE għal aġenti ta' mblukkar newromuskolari (NMBAs), bħal tracurium, cisatracurium, mivacurium, pancuronium, rocuronium, suxamethonium u vecuronium, bl-użu ta' pholcodine. Ir-riferiment inbeda wara l-pubblikazzjoni tad-*data* tal-letteratura li tissuġġerixxi rabta bejn il-konsum ta' pholcodine u s-sensitizzazzjoni inkroċjata għall-NMBAs li rriżultaw f'reazzjonijiet anafilattiċi waqt l-anesteżija. Id-*data* ppubblikata kienet tirreferi prinċipalment għan-Norveġja u għall-Iżvezja, fejn pholcodine ma kienx għadu mqiegħed fis-suq. Fi Franza, id-*data* minn rapportar spontanju ssuġġeriet żieda ta' 25 % fl-għadd ta' xokkijiet anafilattiċi għall-NMBAs fil-perjodu bejn l-2008 u l-2009 meta mqabbel mal-perjodu bejn l-2003 u l-2004. Dan ikkoinċida ma' żieda ta' 9 % fil-konsum ta' prodotti li fihom pholcodine fi Franza bejn iż-żewġ perjodi. B'konsegwenza ta' dan, l-ANSM biddlet l-istatus tal-preskrizzjoni ta' mediċini li fihom pholcodine għal bil-preskrizzjoni biss u tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31.

Wara rieżami bir-reqqa tad-*data* disponibbli waqt il-proċedura ta' riferiment fl-2011, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) stabbilixxa li l-evidenza ta' rabta bejn l-użu ta' pholcodine u l-anafilassi relatata mal-NMBA kienet ċirkostanzjali, mhux kompletament konsistenti u ma tappoġġax konklużjoni li kien hemm riskju sinifikanti ta' sensitizzazzjoni inkroċjata għall-NMBAs u l-iżvilupp sussegwenti ta' anafilassi waqt il-kirurgija. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda wkoll li kienet meħtieġa aktar investigazzjoni dwar il-possibbiltà ta' assoċjazzjoni bejn l-użu ta' pholcodine u l-anafilassi relatata mal-NMBA. Bħala riżultat ta' dan ir-riferiment, ġie impost it-twettiq ta' PASS (studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni).

Sadanittant, fl-2021, tim Awstraljan (Sadleir *et al.* 2021) ippubblika r-riżultati ta' studju monoċentriku li sar fl-Awstralja tal-Punent li qabbel grupp ta' pazjenti b'anafilassi għall-NMBAs (jiġifieri rocuronium u vecuronium) ma' grupp ta' pazjenti li kellhom anafilassi għal cefazolin. Ir-riżultati enfasizzaw ir-rwol tal-obeżità bħala fattur ta' riskju għall-anafilassi b'NMBA u wrew li l-konsum ta' pholcodine kien assoċjat ma' riskju sinifikanti ħafna ta' anafilassi għar-rilassanti muskolari tal-NMBA. Dan l-istudju ġie vvalutat matul il-proċedura ta' valutazzjoni unika tar-Rapport Perjodiku għall-Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUSA) ta' pholcodine li ġie ffinalizzat fl-2022 (PSUSA/00002396/202105). Bħala eżitu, minkejja l-prattiki ta' anesteżija differenti u b'hekk il-fatt li r-riżultati mill-istudju Awstraljan ma setgħux jiġu estrapolati kompletament għall-UE, il-PRAC ikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn pholcodine u r-reattività inkroċjata għall-NMBAs ma setgħetx tiġi eskluża u rrakkomanda, waqt li kien

qiegħed jistenna r-riżultati tal-istudju ALPHO, li tiġi aġġornata l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom pholcodine (inklużi kombinazzjonijiet ta' doża fissa) biex il-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs) jiġu mwissija li għet irrappurtata reattività inkroċjata li wasslet għal reazzjonijiet allergiċi serji (anafilassi) bejn pholcodine u l-NMBAs.

Ir-riżultati preliminari tal-istudju ALPHO, l-istudju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) impost li jivvaluta r-riskju ta' anafilassi għall-NMBAs wara l-użu ta' pholcodine li sar bħala kundizzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom pholcodine wara r-riferiment preċedenti fl-2011 waslu għand l-aġenzija Franċiża għall-mediċini (ANSM) fit-30 ta' Ġunju 2022. Ir-riżultati tal-istudju wrew rabta statistikament sinifikanti bejn l-esponiment għal pholcodine u r-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika relatata mal-NMBAs.

Abbażi ta' din id-*data* l-ġdida li hija konsistenti mal-istudju Awstraljan minn Sadleir *et al*, l-ANSM qieset l-ipoteżi li l-konsum ta' pholcodine x'aktarx huwa assoċjat ma' riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika mhux prevedibbli relatata mal-NMBA, kif ikkonfermat. Anke jekk l-istudju Awstraljan wera li l-konsum ta' pholcodine jista' jkun fattur ta' riskju ta' anafilassi b'NMBA, ir-riżultati ta' dan l-istudju monoċentriku ma setgħux jiġu estrapolati b'mod sħiħ għall-UE minħabba prattiki ta' anestezija differenti. L-istudju ALPHO ġie impost wara r-riferiment tal-2011 bħala kundizzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-UE, u pprova riżultati aktar robusti skont il-metodoloġija (studju multiċentriku li sar fl-UE f'numru sinifikanti ta' pazjenti).

Fid-dawl tad-*data* l-ġdida mill-PASS, meta jitqiesu s-serjetà u l-imprevedibbiltà ta' dan ir-riskju u li l-prodotti mediċinali li fihom pholcodine jintużaw għat-trattament ta' sintomi funzjonali mhux ta' periklu għall-ħajja (sogħla mhux produttiva), l-ANSM kienet tal-fehma li l-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom pholcodine ma kienx għadu favorevoli u qieset li tissospendi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti fi Franza.

Fid-19 ta' Awwissu 2022, l-aġenzija għall-mediċini Franċiża (ANSM) tat bidu għal proċedura urġenti tal-Unjoni skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi qabel fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom pholcodine u joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhiex/għandhomx tinzamm/jinżammu, tiġi/jiġu varjata/i, sospiża/i jew revokata/i.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni fl-1 ta' Diċembru 2022 li mbagħad ġiet ikkonsidrata mis-CMDh, f'konformità mal-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/EC.

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

It-totalità tad-*data* disponibbli tissuggerixxi li l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom pholcodine fit-trattament sintomatiku ta' sogħla mhux produttiva titqies bħala stabbilita meta jitqiesu l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal dawn il-prodotti mediċinali kif ukoll il-konklużjonijiet dwar l-effikaċja fir-riferiment preċedenti tas-CHMP fl-2011. Ma saret disponibbli l-ebda *data* ġdida dwar l-effikaċja mir-riferiment imsemmi qabel. F'termini tal-profil ġenerali tas-sigurtà ta' pholcodine, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jappartjenu għal disturbi gastrointestinali u psikjatriċi, b'mod simili għal oppjojdi oħrajn. Madankollu, matul is-snin, ir-rapporti tal-każijiet u r-riżultati mill-istudji qajmu t-tħassib li l-pazjenti ttrattati b'pholcodine jistgħu jitqieghdu f'riskju ta' reazzjonijiet allergiċi u saħansitra reazzjoni anafilattika għal sustanzi oħrajn, b'mod partikolari allergeni b'jon tal-ammonju kwaternarju eż. NMBAs.

Fir-rigward ta' dan ir-riskju, fl-2011, is-CHMP wettaq rieżami u qies li l-evidenza ta' rabta bejn pholcodine u l-anafilassi relatata mal-NMBA kienet ċirkostanzjali u mhux kompletament konsistenti. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li kienet meħtieġa aktar investigazzjoni dwar il-possibbiltà ta' assoċjazzjoni bejn l-użu ta' pholcodine u l-anafilassi relatata mal-NMBA. Bħala riżultat tar-riferiment, ġie impost it-tweġġiq ta' PASS (studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni). Ir-riżultati ta' studju

bħal dan, bl-isem ta' ALPHO, saru disponibbli fl-2022 u ġew iġvalutati bir-reqqa fir-rieżami tas-sigurtà preżenti. Ir-riżultati mill-istudju ALPHO urew rabta statistikament sinifikanti bejn l-użu ta' pholcodine matul it-12-il xahar ta' qabel l-anesteżija u r-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika relatata mal-NMBAs (OR aġġustat=4.2 CI ta' 95% [2.5; 6.9]). Minkejja xi limitazzjonijiet identifikati fl-istudju, id-*data* minn dan l-istudju turi assoċjazzjoni bejn ir-riskju ta' anafilassi relatata mal-NMBA u l-użu preċedenti ta' pholcodine li ma tistax tiġi rrifjutata b'effetti jew preġudizzji oħrajn. Barra minn hekk, is-sejbiet tal-istudju ALPHO iżidu mal-evidenza ta' akkumulazzjoni minn rapporti fil-letteratura u studji epidemjoloġiċi preċedenti li pholcodine huwa fattur ta' riskju importanti għal anafilassi relatata mal-NMBA. Għalhekk, il-PRAC huwa tal-fehma li abbażi tat-totalità tal-evidenza, relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' pholcodine u l-anafilassi relatata mal-NMBA titqies bħala stabbilita biżżejjed.

Għandu jiġi enfasizzat ukoll, li minkejja l-għadd baxx ta' każijiet dokumentati ta' anafilassi speċifikament kontra pholcodine, l-anafilassi perioperattiva (inkluż anafilassi għall-NMBAs) hija kundizzjoni medika serja u ta' periklu għall-ħajja li hija rari (1/10,000 proċedura ta' anesteżija) iżda b'mortalità relattivament għolja (4-6%). Għalhekk, għandhom jittieħdu l-miżuri kollha disponibbli sabiex titnaqqas l-inċidenza tagħha. Kif ġie diskuss fis-sezzjoni 2.2.4, huwa nnotat li firxa usa' ta' aġenti jistgħu jinduċu sensitizzazzjoni inkroċjata għall-NMBAs u jikkawżaw anafilassi relatata mal-NMBA. Fl-istudju ALPHO, l-esponiment għal aġenti bħal dawn kien riskju ta' konfużjoni. L-esponiment għal dawn l-aġenti, bħal esponiment okkupazzjonali għal joni tal-ammonju kwaternarju pereżempju, madankollu jista' ma jkunx possibbli li wieħed jidentifika u lanqas jipprevjeni jew jimminimizza b'mod sħiħ. Abbażi tal-evidenza rieżaminata, pholcodine huwa identifikat bħala fattur ta' riskju għall-anafilassi relatata mal-NMBA irrispettivament minn fatturi oħrajn ta' riskju. B'mod importanti, studji epidemjoloġiċi jindikaw li n-numri ta' każijiet ta' anafilassi perioperattiva jitnaqqsu b'mod sinifikanti wara li l-prodotti mediċinali li fihom pholcodine tneħħew mis-suq. Dan huwa appoġġat minn studju li sar fin-Norveġja, meta sitt snin wara l-irtirar tal-prodotti mediċinali li fihom pholcodine mis-suq Norveġiż, il-popolazzjoni Norveġiża saret sinifikattivament inqas sensittiva għall-IgE u klinikament aktar tolleranti għall-NMBAs (De Pater, 2017). Dawn ir-riżultati jindikaw l-impatt possibbli ta' azzjoni fuq l-użu ta' pholcodine.

Fil-kuntest tal-proċedura u quddiem l-evidenza rieżaminata u osservata hawn fuq, il-PRAC iddiskuta miżuri potenzjali li jimminimizzaw ir-riskju ta' anafilassi relatata mal-NMBA għal livell aċċettabbli bħal restrizzjoni tal-indikazzjoni, aġġornamenti tal-PI, bidla fl-istatus bil-preskrizzjoni biss, kard ta' twissija tal-pazjent u tixrid ta' Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPC). B'mod ġenerali, l-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju (RMMs) ma jitqisux mill-PRAC bħala miżuri xierqa u effettivi biex jitnaqqas ir-riskju ta' anafilassi relatata mal-NMBA f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'pholcodine għal livell aċċettabbli. B'mod ġenerali, l-RMMs diskussi jżidu l-HCPs u s-sensibilizzazzjoni tal-pazjenti dwar ir-riskju eżistenti (eż. bidliet fl-SmPC, DHPC, kard ta' twissija tal-pazjent) jew inaqqsu l-għadd ta' pazjenti li jużaw pholcodine (eż. restrizzjoni ta' indikazzjoni jew bidla fl-istatus legali). Madankollu, dawn il-miżuri ma jimminimizzawx ir-riskju ta' anafilassi relatata mal-NMBA għal pazjent individwali espost għal pholcodine. Barra minn hekk, id-deċiżjoni li jintuża NMBA waqt l-anesteżija hija bbażata fuq in-neċessità klinika u ma tistax tiġi evitata fi kwalunkwe subpopolazzjoni, irrispettivament mill-istorja medika tal-użu ta' pholcodine. Għalhekk, il-pazjenti esposti għal pholcodine xorta jkunu f'riskju ta' anafilassi relatata mal-NMBA, li titqies bħala serja, imprevedibbli u ta' periklu għall-ħajja. Il-PRAC lanqas ma seta' jidentifika miżuri li jippermettu lill-HCPs jidentifikaw liema pazjenti ttrattati b'pholcodine se jiżviluppaw sensitizzazzjoni inkroċjata u reazzjonijiet għall-NMBAs. Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika l-kundizzjoni(jiet) li jekk tiġi/jiġu ssodisfata/i turi/juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti f'popolazzjoni tal-pazjenti definita. Fl-aħħar nett, il-PRAC innota li hemm disponibbli alternattivi terapewtiċi oħrajn għat-trattament ta' sogħla xotta mhux produttiva fl-Istati Membri tal-UE, bħall-kodeina, l-etilmorfina, id-dekstrometorfan, il-butamirat u oħrajn.

Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika relatata mal-MBAs huwa akbar mill-benefiċċji tal-prodotti mediċinali li fihom pholcodine fit-trattament ta' sogħla mhux produttiva, indikazzjoni sintomatika li titqies bħala akuta u mhux serja.

Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom fenspiride.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC qies il-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali- li fihom pholcodine.
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-*data* disponibbli għal prodotti mediċinali- li fihom pholcodine fir-rigward tar-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika relatata mal-NMBAs, bil-miktub u fi spjegazzjoni orali. Dan inkluda r-riżultati ta' studji ta' osservazzjoni (inkluż l-istudju ALPHO), *data* mil-letteratura, rapporti tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq kif ukoll tveġibiet sottomessi mill-MAHs u s-sottomissjonijiet mill-partijiet ikkonċernati.
- Il-PRAC ikkunsidra li d-*data* rieżaminata tikkonferma assoċjazzjoni bejn l-użu ta' pholcodine u r-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika għall-NMBAs, sitwazzjoni imprevedibbli u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja.
- Ma setgħet tiġi identifikata l-ebda karatteristika speċifika għal reazzjoni anafilattika perianestetika għal NMBA f'pazjenti li ġew ittrattati b'pholcodine, u għalhekk dawn il-pazjenti kollha jitqiesu bħala li qegħdin f'riskju. Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju li jkunu effettivi fit-tnaqqis tar-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika relatata mal-NMBAs f'pazjenti li ġew ittrattati bi prodotti mediċinali li fihom pholcodine.
- Il-PRAC għalhekk ikkonkluda li r-riskju ta' reazzjoni anafilattika perianestetika relatata mal-NMBAs huwa akbar mill-benefiċċju ta' pholcodine fit-trattament ta' sogħla mhux produttiva, indikazzjoni sintomatika li titqies bħala akuta u mhux serja.
- Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika kundizzjonijiet li jekk jiġu ssodisfati juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal prodotti mediċinali- li fihom pholcodine f'popolazzjoni ta' pazjenti definita.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali- li fihom pholcodine m'għadux favorevoli u għandu jiġi revokat.

Pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konklużjoni ġenerali

Bħala konsegwenza, is-CMDh iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom pholcodine mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom pholcodine.