

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Folkodin je morfinanski alkaloid, ki je derivat morfina z 2-morfolinoetilno skupino na mestu 3. Je opiat, ki deluje neposredno na podaljšano hrbtenjačo (medulla oblongata), center za kašelj v osrednjem živčnem sistemu, ter se uporablja za zdravljenje kašlja in simptomov prehlada pri otrocih in odraslih.

Folkodin se kot zaviralec kašlja uporablja od petdesetih let 20. stoletja. V Evropski uniji (EU) so zdravila, ki vsebujejo folkodin, trenutno odobrena v sedmih državah članicah EU: v Belgiji, na Hrvaškem, v Franciji, na Irskem, v Litvi, Luksemburgu in Sloveniji. Zdravila, ki vsebujejo folkodin, so na voljo tudi na Severnem Irskem. Zdravila, ki vsebujejo folkodin, se v državah članicah EU tržijo za simptomatsko zdravljenje akutnega suhega, neproduktivnega kašlja pri odraslih in otrocih. Starostna meja za uporabo pri otrocih je odvisna od odobrenega zdravila, pri čemer je najnižja odobrena starostna meja 30 mesecev. Zdravila, ki vsebujejo folkodin, so na voljo na recept in brez njega. Trajanje uporabe zdravil, ki se izdajajo brez recepta, je omejeno na nekaj dni, po preteku tega obdobja pa se je treba posvetovati z zdravnikom, kar je v skladu s splošnimi smernicami za zdravila, ki se izdajajo brez recepta. Groba ocena skupne izpostavljenosti za vsa zdravila v vseh državah EU skupaj znaša približno 1 025 437 089 bolnikov-let. Izpostavljenost je največja v Franciji, kjer je skupna izpostavljenost približno 1 022 141 456 bolnik-let.

Leta 2011 je agencija ANSM sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 v zvezi z morebitnim tveganjem za preobčutljivost za IgE pri nevromuskularnih blokatorjih (neuromuscular blocking agents, NMBA), kot so atrakurij, cisatrakurij, mivakurij, pankuronij, rokuronij, suksametonij in vekuronij, pri sočasni uporabi folkodina. Napotitveni postopek je bil sprožen po objavi podatkov iz literature, ki kažejo na povezavo med uživanjem folkodina in navzkrižno preobčutljivostjo za nevromuskularne blokatorje, kar povzroča anafilaktične reakcije med anestezijo. Objavljeni podatki so se nanašali predvsem na Norveško in Švedsko, kjer folkodin ni več na trgu. V Franciji so podatki iz spontanega poročanja pokazali, da se je v obdobju 2008/2009 v primerjavi z obdobjem 2003/2004 število anafilaktičnih šokov, povezanih z nevromuskularnimi blokatorji, povečalo za 25 %. To je sovpadalo z 9-odstotnim povečanjem uporabe zdravil, ki vsebujejo folkodin, v Franciji v času med obdobjema. Posledično je agencija ANSM spremenila status predpisovanja zdravil, ki vsebujejo folkodin, v zdravila, ki se izdajajo samo na recept, in sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31.

Po temeljitem pregledu razpoložljivih podatkov med napotitvenim postopkom leta 2011 je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (odbor CHMP) ugotovil, da so dokazi o povezavi med uporabo folkodina in anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, posredni, ne povsem dosledni in ne podpirajo sklepa, da obstaja pomembno tveganje za navzkrižno preobčutljivost za nevromuskularne blokatorje in posledični razvoj anafilaksije med kirurškim posegom. Vendar je odbor CHMP zaključil tudi, da je potrebna nadaljnja raziskava o možnosti povezave med uporabo folkodina in anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji. Kot izid tega napotitvenega postopka je bila zahtevana izvedba študije PASS (študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet).

Medtem je leta 2021 avstralska skupina (Sadleir et al., 2021) objavila rezultate monocentrične študije, izvedene v zahodni Avstraliji, v kateri so skupino bolnikov z anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji (tj. rokuronijem in vekuronijem), primerjali s skupino bolnikov z anafilaksijo, povezano s cefazolinom. Rezultati so poudarili vlogo debelosti kot dejavnika tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, in pokazali, da je uživanje folkodina povezano z zelo pomembnim tveganjem za anafilaksijo, povezano z mišičnimi relaksanti, nevromuskularnimi blokatorji. Ta študija je bila ocenjena med postopkom enotne ocene rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUSA) za folkodin, ki je bil zaključen leta 2022 (PSUSA/00002396/202105). Ne glede na različne anestezijske prakse in s tem dejstvo, da rezultatov avstralske študije ni bilo mogoče v celoti ekstrapolirati na EU, je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (odbor PRAC) menil, da vzročne povezave med folkodinom in navzkrižno reaktivnostjo z nevromuskularnimi

blokatorji ni mogoče izključiti, ter priporočil, naj se med čakanjem na rezultate študije ALPHO posodobijo informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo folkodin (vključno s kombinacijami s fiksnimi odmerki), da se bolnike in zdravstvene delavce opozori, da so poročali o navzkrižni reaktivnosti med folkodinom in nevromuskularnimi blokatorji, ki je povzročila resne alergijske reakcije (anafilaksijo).

Francoska agencija za zdravila (ANSM) je 30. junija 2022 prejela predhodne rezultate študije ALPHO, zahtevane študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS), izvedene po predhodnem napotitvenem postopku leta 2011 kot pogoj dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin, v kateri so ocenjevali tveganje za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, po uporabi folkodina. Rezultati študije so pokazali statistično pomembno povezavo med izpostavljenostjo folkodinu in tveganjem za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji.

Agencija ANSM je na podlagi teh novih podatkov, ki so skladni z avstralsko študijo skupine Sadleir et al., menila, da je potrjena hipoteza, da je uživanje folkodina verjetno povezano s tveganjem za nepredvidljivo perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji. Čeprav se je v avstralski študiji pokazalo, da bi lahko bilo uživanje folkodina dejavnik tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, rezultatov te monocentrične študije zaradi različnih anestezijskih praks ni mogoče v celoti ekstrapolirati na EU. Študija ALPHO je bila zahtevana po napotitvenem postopku iz leta 2011 kot pogoj dovoljenja za promet z zdravilom v EU in je zagotovila trdnjše rezultate v skladu z metodologijo (multicentrična študija, izvedena v EU pri precejšnjem številu bolnikov).

Na podlagi novih podatkov iz študije PASS in ob upoštevanju resnosti in nepredvidljivosti tega tveganja ter dejstva, da se zdravila, ki vsebujejo folkodin, uporabljajo za zdravljenje funkcionalnih simptomov (neproduktivnega kašlja), ki niso smrtno nevarni, je agencija ANSM menila, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo folkodin, ni več ugodno in da je treba v Franciji dovoljenja za promet s temi zdravili začasno odvzeti.

Francoska agencija za zdravila (ANSM) je 19. avgusta 2022 sprožila nujni postopek Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo folkodin, ter izda priporočilo o tem, ali je treba dovoljenja za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno odvzeti ali ukiniti.

Odbor PRAC je 1. decembra 2022 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala Skupina za usklajevanje postopkov z medsebojnim priznavanjem in decentraliziranih postopkov za zdravila za uporabo v humani medicini (skupina CMDh).

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Vsi razpoložljivi podatki kažejo, da je učinkovitost zdravil, ki vsebujejo folkodin, pri simptomatskem zdravljenju neproduktivnega kašlja ocenjena kot dokazana ob upoštevanju dovoljenj za promet s temi zdravili in zaključkov Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (odbora CHMP) glede učinkovitosti zdravil v prejšnjem napotitvenem postopku iz leta 2011. Od prej omenjene napotitve niso bili na voljo novi podatki o učinkovitosti. Kar zadeva splošni varnostni profil folkodina, večina neželenih učinkov spada med gastrointestinalne in psihiatrične motnje, podobno kot pri drugih opioidih. Vendar so vsa leta poročila o primerih in rezultati študij vzbujali zaskrbljenost, da lahko pri bolnikih, zdravljenih s folkodinom, obstaja tveganje za alergijske reakcije in celo anafilaktično reakcijo na druge snovi, zlasti na alergene s kvaternim amonijevim ionom, npr. nevromuskularne blokatorje.

V zvezi s tem tveganjem je odbor CHMP leta 2011 opravil pregled in menil, da so dokazi o povezavi med folkodinom in anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, posredni in ne povsem dosledni. Odbor CHMP je kljub temu zaključil, da je potrebna nadaljnja raziskava o možnosti povezave

med uporabo folkodina in anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji. Kot izid napotitvenega postopka je bila zahtevana izvedba študije PASS (študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet). Rezultati take študije, imenovane ALPHO, so bili na voljo leta 2022 in so bili v sedanjem pregledu varnosti temeljito ocenjeni. Rezultati študije ALPHO so pokazali statistično pomembno povezavo med uporabo folkodina v 12 mesecih pred anestezijo in tveganjem za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji (OR je bil prilagojen = 4,2 IZ 95 % [2,5; 6,9]). Kljub nekaterim ugotovljenim omejitvam študije podatki iz te študije kažejo povezavo med tveganjem za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, in predhodno uporabo folkodina, ki je ni mogoče ovreči z drugimi učinki ali pristranskostjo. Poleg tega ugotovitve iz študije ALPHO dopolnjujejo združene dokaze iz poročil iz literature in predhodnih epidemioloških študij, da je folkodin pomemben dejavnik tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji. Zato odbor PRAC meni, da je na podlagi vseh dokazov vzročna povezava med uporabo folkodina in anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, zadostno dokazana.

Poudariti je treba tudi, da je perioperativna anafilaksija (vključno z anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji) kljub majhnemu številu dokumentiranih primerov anafilaksije, zlasti v povezavi s folkodinom, resno in smrtno nevarno zdravstveno stanje, ki je sicer redko (1/10 000 postopkov anestezije), vendar z razmeroma visoko stopnjo smrtnosti (4–6 %). Zato je treba sprejeti vse razpoložljive ukrepe za zmanjšanje njegove pojavnosti. Kot je navedeno v poglavju 2.2.4, je treba opozoriti, da lahko navzkrižno preobčutljivost za nevromuskularne blokatorje ter anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, povzroča širši nabor učinkovin. V študiji ALPHO je bila izpostavljenost takim učinkovinam moteče tveganje. Vendar izpostavljenosti tem učinkovinam, kot je na primer poklicna izpostavljenost kvaternim amonijevim ionom, morda ni mogoče niti ugotoviti niti popolnoma preprečiti ali čim bolj zmanjšati. Na podlagi pregledanih dokazov je folkodin opredeljen kot dejavnik tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, ne glede na druge dejavnike tveganja. Poudariti je treba, da epidemiološke študije kažejo, da se je število primerov perioperativne anafilaksije znatno zmanjšalo po umiku zdravil, ki vsebujejo folkodin, s trga. To podpira študija, izvedena na Norveškem, v kateri ugotavljajo, da je šest let po umiku zdravil, ki vsebujejo folkodin, z norveškega trga, norveška populacija postala bistveno manj preobčutljiva za IgE in klinično bolj tolerantna za nevromuskularne blokatorje (De Pater, 2017). Ti rezultati kažejo, kakšen je možen vpliv delovanja po uporabi folkodina.

V okviru postopka ter ob upoštevanju pregledanih in zgoraj navedenih dokazov je odbor PRAC razpravljal o morebitnih ukrepih za zmanjšanje tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, na sprejemljivo raven, kot so omejitev indikacije, posodobitve informacij o zdravilu, sprememba statusa zdravila v zdravilo, ki se izdaja samo na recept, opozorilna kartica za bolnika in pošiljanje neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem. Na splošno odbor PRAC meni, da ukrepi za zmanjšanje tveganja niso primerni in učinkoviti ukrepi za zmanjšanje tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, na sprejemljivo raven pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s folkodinom. Na splošno bi obravnavani ukrepi za zmanjšanje tveganja povečali ozaveščenost zdravstvenih delavcev in bolnikov o obstoječem tveganju (npr. spremembe povzetkov glavnih značilnosti zdravila, neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem, opozorilna kartica za bolnike) ali zmanjšali število bolnikov, ki uporabljajo folkodin (npr. omejitev indikacije ali sprememba pravnega statusa). Vendar pa ne bi zmanjšali tveganja za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, pri posameznem bolniku, ki je izpostavljen folkodinu. Poleg tega odločitev o uporabi nevromuskularnih blokatorjev med anestezijo temelji na klinični potrebi in se ji ni mogoče izogniti v nobeni podpopulaciji, ne glede na zgodovino uporabe folkodina. Zato bi pri bolnikih, izpostavljenih folkodinu, še vedno obstajalo tveganje za anafilaksijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, ki velja za resno, nepredvidljivo in smrtno nevarno. Odbor PRAC tudi ni mogel opredeliti ukrepov, ki bi zdravstvenim delavcem omogočali ugotoviti, pri katerih bolnikih, zdravljenih s folkodinom, se bodo pojavile navzkrižna preobčutljivost in reakcije na nevromuskularne blokatorje. Odbor PRAC prav tako

ni mogel določiti pogojev, ki bi ob izpolnitvi dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil pri določeni populaciji bolnikov. Nazadnje je odbor PRAC ugotovil, da so v državah članicah EU na voljo druge terapevtske možnosti za zdravljenje neproduktivnega suhega kašlja, kot so kodein, etilmorfin, dekstrometorfan, butamirat in drugi.

Odbor PRAC je zato zaključil, da je tveganje za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, večje od koristi zdravil, ki vsebujejo folkodin, pri zdravljenju neproduktivnega kašlja, tj. simptomatske indikacije, ki velja za akutno, vendar ne resno.

Zato je priporočil, da se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin, ukinejo.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo folkodin;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke za zdravila, ki vsebujejo folkodin, v zvezi s tveganjem za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, v pisni obliki in ustni obrazložitvi. Ti so vključevali rezultate opazovalnih študij (vključno s študijo ALPHO), podatke iz literature, poročila o primerih v obdobju trženja ter odgovore, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in stališča deležnikov;
- odbor PRAC je menil, da pregledani podatki potrjujejo povezavo med uporabo folkodina in tveganjem za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, tj. nepredvidljivo in potencialno smrtno nevarno stanje;
- pri bolnikih, ki so se zdravili s folkodinom, ni bilo mogoče opredeliti posebnih značilnosti perianestetične anafilaktične reakcije, povezane z nevromuskularnimi blokatorji, zato velja, da so tveganju izpostavljeni vsi ti bolniki. Odbor PRAC tudi ni mogel opredeliti ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi učinkovito zmanjšali tveganje za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo folkodin;
- odbor PRAC je zato zaključil, da je tveganje za perianestetično anafilaktično reakcijo, povezano z nevromuskularnimi blokatorji, večje od koristi folkodina pri zdravljenju neproduktivnega kašlja, tj. simptomatske indikacije, ki velja za akutno, vendar ne resno;
- odbor PRAC prav tako ni mogel določiti pogojev, ki bi ob izpolnitvi dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo folkodin, pri določeni populaciji bolnikov.

Glede na navedeno je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo folkodin, ni več ugodno in ga je treba preklicati.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s celotnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Posledično skupina CMDh meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo folkodin, ni ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo folkodin.