

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien säilyttämiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee folkodiinia sisältäviä valmisteita (ks. liite I)

Taustatietoa

Folkodiini on opiaatti, joka vaikuttaa yskänärstytyä estävästi. Sitä käytetään lasten ja aikuisten yskän ja nuhan oireiden hoitoon. Ensimmäiset kliiniset tutkimukset folkodiinin tehokkuudesta yskänärstytyä estävänä aineena ovat peräisin vuodelta 1950. Folkodiinia sisältäviä valmisteita on myyty Euroopan unionissa useiden vuosikymmenten ajan. Tällä hetkellä voimassa olevia myyntilupia on Belgiassa, Espanjassa, Irlannissa, Liettuassa, Luxemburgissa, Maltalla, Ranskassa, Sloveniassa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Näissä maissa folkodiinia sisältäviä valmisteita saa joko lääkärin määräyksestä tai itsehoitovalmisteina.

Ranska aloitti direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen menettelyn 28. tammikuuta 2011. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto siitä, olisiko folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilytettävä, olisiko niitä muutettava tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

Ranskan lääkeviraston huolenaiheet liittyivät mahdolliseen riskiin siitä, että folkodiini saattaa aiheuttaa IgE-välitteistä herkistymistä neuromuskulaarisille salpaajille. Julkaistun kirjallisuuden mukaan on viitteitä siitä, että folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisille salpaajille ristiherkistymisen välillä on yhteys, josta saattaa aiheutua anafylaktisia reaktioita leikkauksen aikana. Julkaistut tiedot koskevat pääasiassa Norjaa ja Ruotsia, joissa folkodiini ei ole enää myynnissä. Ranskassa spontaaneista ilmoituksista saadut tiedot viittaavat siihen, että neuromuskulaarisista salpaajista johtuvat anafylaktiset sokit lisääntyivät 25 prosenttia vuosina 2008–2009 vuosiin 2003–2004 verrattuna. Näiden kahden ajanjakson aikana folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden kulutus kasvoi Ranskassa yhdeksän prosenttia. Tämän vuoksi Ranskan lääkevirasto muutti folkodiinia sisältävien valmisteiden reseptistatusta siten, että niitä saa nyt vain lääkärin määräyksestä. Lisäksi Ranska käynnisti tämän lausunnonmenettelyn.

Tieteellinen keskustelu

Folkodiinia sisältäviä valmisteita on käytetty laajalti jo useiden vuosikymmenten ajan, joten siitä on voitu hankkia olennaista turvallisuustietoa. Valtaosa kliinisissä tutkimuksissa, kirjallisuudessa ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista ovat maha-suolikanavan häiriöitä ja psykiatrisia häiriöitä, jotka ovat tunnettuja ja yleisesti ilmoitettuja opiaattien käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. Käytettävissä olevien tietojen mukaan vaikuttaa siltä, että folkodiini on vähintään yhtä turvallinen kuin kodeiini, ja lisäksi sillä on se etu, että se ei aiheuta samanlaista riippuvuutta kuin kodeiini.

Viime vuosina Norjassa tehtyjen havaintojen perusteella yksi tutkijaryhmä nosti esiin mahdollisuuden, että yskänlääkkeiden suuri kulutus näissä maissa liittyi lisääntyneeseen folkodiinin, morfiinin ja suksametonin IgE-vasta-aineiden esiintyvyyteen ja neuromuskulaaristen salpaajien aiheuttamien IgE-välitteisten anafylaktisten reaktioiden ilmaantuvuuteen^{1,2}. Tutkijat päättelivät näiden vaikuttavien aineiden vasta-aineiden esiintyvyyttä eri potilasväestöissä määrittävien immunologisten analyysien sekä neuromuskulaarisiin salpaajiin anestesiassa liittyvää anafylaksiaa koskevien ilmoitusten perusteella, että kun folkodiinia sisältävät lääkeaineet vedettiin pois markkinoilta Norjassa, IgE:n ja folkodiinin IgE-vasta-aineiden pitoisuus pieneni merkittävästi 1–2 vuoden kuluessa ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyväksi epäillyn anafylaksin frekvenssi laski kolmen vuoden kuluessa. Ruotsissa folkodiinia ei ole ollut markkinoilla 1980-luvulta lähtien, ja sieltä peräisin olevat tiedot viittaavat Norjan tietojen tavoin siihen, että IgE-herkistyminen

¹ Johansson SGO et al., National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 498–502.

² Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH.: IgE-sensitisation to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955–960.

folkodiinille on vähentynyt ajan myötä. Samalla myös neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvät anafylaksitapaukset ovat vähentyneet³.

Tätä tukeva näyttö on peräisin yksittäisen tutkimusryhmän toteuttamista ekologisista tutkimuksista, jotka perustuvat spontaaneihin ilmoituksiin neuromuskulaaristen salpaajien aiheuttamista haittavaikutuksista. Vaikka Ruotsin ja Norjan tiedot vaikuttavat yhdenmukaisilta, havainnot saattavat selittyä myös muilla tekijöillä. Viime vuosina norjalainen yleisanestesian aikana ilmennyt anafylaksia käsittelevä verkosto, joka kerää näitä ilmoituksia, ei ole toiminut kovin vilkkaasti, joten on mahdollista, että havainto ilmoitusten määrän vähenemisestä ei välttämättä kuvasta haittavaikutusten esiintymisen vähenemistä. On myös todettava, että Norjassa ilmoitettujen reaktioiden vakavuus ei ole muuttunut, vaikka anafylaksi-ilmoituksia onkin tehty vähemmän sen jälkeen, kun folkodiini vedettiin markkinoilta. Valtaosa ilmoitetuista tapauksista oli luokan II ja III reaktioita, eli samoja kuin folkodiinin ollessa vielä markkinoilla.

Ruotsissa ei ole tehty yhtään ilmoitusta IgE-välitteisestä anafylaktisesta reaktiosta neuromuskulaarisille salpaajille vuoden 1990 jälkeen. Tämä herättää lisäkysymyksiä aineiston luotettavuudesta, sillä voisi odottaa, että neuromuskulaariset salpaajat aiheuttaisivat anafylaktisia reaktioita folkodiinin käytöstä riippumatta, eikä ruotsalainen aineisto tunnu kuvastavan tätä taustaoletusta.

Maissa, joiden väestö on pieni, kuten Norjan (4,8 miljoonaa) ja Ruotsin (9,3 miljoonaa), muut oheistekijät, kuten muutos anestesiakäytännöissä, anestesiassa käytettyjen valmisteiden tyyppi ja neuromuskulaaristen salpaajien käyttö yleensä saattavat osaltaan selittää havaintoja.

Vaikka oletettaisiin, että folkodiiniin liittyvä herkistyminen on jossakin määrin todennäköinen biologiselta kannalta ja että spontaanisti ilmoitetut tapaukset kuvastavat leikkausten aikaisten anafylaktisten reaktioiden todellista esiintymistä, on silti olemassa laaja kirjo muita aineita, jotka voivat vaikuttaa asiaan. Jos muutkin kvaternäärisiä ammoniumioneita sisältävät aineet voivat aiheuttaa ristiherkistymistä neuromuskulaarisille salpaajille ja jos tällaisia aineita on lukuisissa kotitaloustuotteissa, IgE:n spesifiys folkodiinille on kyseenalaistettava. Tämä saattaa selittää, miksi esimerkiksi Yhdysvalloista tai Alankomaista saadut tiedot eivät tue folkodiinihypoteesia: näissä maissa folkodiinia ei nimittäin ole markkinoilla, ja silti niissä esiintyi paljon IgE-vasta-aineita folkodiinille ja morfiinille. Vaikka herkistymistä esiintyy paljon, näiden havaintojen kliininen merkitys on kuitenkin kyseenalainen.

Toinen pohdinnan arvoinen seikka on se, että anafylaktiset reaktiot folkodiinille näyttävät olevan hyvin harvinaisia. Tästä aineesta, joka on ollut laajalti käytössä jo vuosikymmeniä ja jota saa joissakin maissa jopa ilman lääkemääräystä, on kuvattu vain muutamia hyvin harvoja tapauksia.

Lääkevalmistekomitea kuuli pääasiassa immunologeista ja nukutuslääkäreistä koostuvaa ad hoc -asiantuntijaryhmää saadakseen neuvoja tästä asiasta. Folkodiinille altistumisen ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvien allergisten reaktioiden välistä yhteyttä koskevan näytön vakuuttavuuden osalta ryhmässä oli eriäviä näkemyksiä, joskin ryhmä oli yhtä mieltä siitä, että asiaa on syytä tutkia lisää.

Useimmat asiantuntijat katsoivat, että vaikka folkodiinille herkistyminen ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvien allergisten reaktioiden kehittyminen on mahdollista, saatavilla oleva näyttö on varsin heikkoa epäjohdonmukaisuuksien ja metodologisten vinoumien vuoksi. Tämän lausunnon tueksi muutamat asiantuntijat viittasivat Yhdysvalloista saatuihin tietoihin, joiden mukaan herkistymistä esiintyy, vaikka maassa ei edes käytetä folkodiinia. Tämä vahvistaa näkemystä, jonka mukaan myös muut aineet voivat laukaista tämänkaltaisen ristiherkistymisen. Toiset asiantuntijat taas kyseenalaistivat norjalaisen tutkimusryhmän käyttämien testien spesifisyyden folkodiinille IgE-välitteisen herkistymisen havaitsemisessa. Lisäksi he totesivat, että anafylaksin

³ Johansson SGO et al., Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820–821.

osalta hyväksymiskriteerit tutkimuksissa ovat puutteelliset (mukaan valittiin esimerkiksi itsestään paranevia tai lieviä tapauksia). Asiantuntijat viittasivat myös spontaanisti tehtyjen haittavaikutusilmoitusten käyttöön neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksin ilmaantuvuuden määrittämisessä. Epidemiologisen näytön vankkuudesta esitettiin eriäviä näkemyksiä, jotka perustuivat Ruotsin ja Norjan kokemuksiin sekä lääkkeen käytön lopettamiseen kahdessa maassa eri aikoina perustuvaan näennäistutkimukseen sekä hypoteesin biologiseen hyväksyttävyyteen.

Lisäksi asiantuntijat katsoivat, että päätös käyttää neuromuskulaarisia salpaajia perustuu kliiniseen tarpeeseen eikä siltä voida välttyä riippumatta siitä, onko folkodiinia käytetty vai ei. Näin ollen folkodiinille altistumista ei tällä hetkellä tutkita ennen nukutusta, ja todennäköisesti se olisi mutkikas prosessi, koska useimmat potilaat eivät joko tiedä tai muista, ovatko he käyttäneet folkodiinia. Koska erikoislääkärit eivät pysty ottamaan tätä seikkaa huomioon kliinisessä käytännössä, yksittäisten potilaiden folkodiinialtistuksen tutkimista ennen nukutusta ei pidetä hyödyllisenä, koska se ei kuitenkaan muuta nukutuskäytäntöä.

On paljon kirjallisuutta, joka osoittaa, että opiaattien ja etenkin folkodiinin keskushermostoon vaikuttavia, yskänärsytystä estäviä ominaisuuksia on käytetty tässä käyttöaiheessa 1950-luvulta lähtien. Koska lääkevalmiste on vanha, useimmissa folkodiinin tehokkuustutkimuksissa käytettyä metodologiaa pidettäisiin nykyvaatimusten perusteella puutteellisena. Useimmat tutkimukset eivät ole olleet riittävästi kontrolloituja joko jotakin vaikuttavaa ainetta sisältävällä lääkkeen tai lumelääkkeen osalta, ja jotkin tutkimukset on toteutettu yhdistelmävalmisteita käyttäen, jolloin yksittäisen folkodiinikomponentin tehokkuutta on vaikea eritellä ja mitata. Folkodiinin pitkäaikaisia vaikutuksia ei ole tutkittu. Käytettävissä olevat tiedot ovat kuitenkin yhdenmukaisia ja tukevat folkodiinin tehokkuutta akuutin ei-produktiivisen yskän hoidossa.

Uusin Zambonin tekemä tutkimus on julkaistu vuonna 2006. Tässä satunnaistetussa ja sokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin folkodiinia ja dekstrometorfaania. Tutkimus osoitti, että näiden aineiden tehokkuus oli samanlainen akuutista ei-produktiivisesta yskästä kärsivien aikuisten päivä- ja yöaikaisen yskimisfrekvenssin pienentämisessä. Tutkimuksessa on kuitenkin omat rajoituksensa; esimerkiksi lumelääkekontrolloitu verrokkiryhmä puuttuu, ja tulokset ovat validoimattomia ja subjektiivisia (yskimisen tiheys ja voimakkuus), joskin vaikutus havaittiin jo hyvin varhaisessa vaiheessa hoitoa. Tulokset tukevat folkodiinin tehokkuutta akuutin ei-produktiivisen yskän hoidossa.

Päätelmät ja suositukset

Edellä esitettyjen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että näyttö folkodiinin ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksin välisestä yhteydestä on satunnainen. Se ei ole täysin yhdenpitävä, eikä se tue päätelmää, että on olemassa merkitsevä neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän ristiherkistymisen ja leikkauksen aikana kehittyvän anafylaksin riski. Folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksin välisen yhteyden mahdollisuuden selvittämiseksi on hankittava lisää tietoa.

Näin ollen komitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että folkodiinin hyöty ei-produktiivisen yskän hoidossa on suurempi kuin sen riskit, ja että folkodiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei-produktiivisen yskän hoidossa on suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa. Sen vuoksi komitea suositteli folkodiinia sisältävien valmisteiden myyntilupien säilyttämistä.

Tästä huolimatta komitea katsoo, että folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksin välisen yhteyden mahdollisuuden selvittämiseksi on hankittava lisää tietoa. Tätä varten myyntiluvan haltijoiden on toteutettava tapaus-verrokkitutkimus tämän lausunnon liitteessä III kuvatun mukaisesti. Luonnos tutkimussuunnitelmasta on toimitettava lääkevalmistekomitealle kolmen kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

Ottaen huomioon, että osana tätä menettelyä:

- lääkevalmistekomitea on jo arvioinut jäsenvaltioista saatavilla olevan asiaa koskevan näytön ja pystynyt tämän arvioinnin yhteydessä havaitsemaan näytössä olevia puutteellisuuksia
- lääkevalmistekomitea on jo arvioinut tämän lausuntopyyntömenettelyn aikana eri myyntiluvan haltijoiden toimittamat alustavat tutkimuspöytäkirjaehdotukset.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että on tärkeää koordinoita tapaus-verrokkitutkimuksen pöytäkirjan tarkistamista sen varmistamiseksi, että tutkimukset soveltuvat sellaisten tietojen tuottamiseen, joita tarvitaan folkodiinin käytön ja neuromuskulaaristen salpaajien anafylaktisten reaktioiden välisen mahdollisen yhteyden arvioimisessa.

Perusteet myyntilupien säilyttämiselle

Komitea arvioi käytettävissä olevat tiedot folkodiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta, eritoten tiedot, jotka tukivat folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksin kehittymisen välistä yhteyttä.

Komitea katsoi, että näyttö folkodiinin ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksin välisestä yhteydestä on suhteellisen vähäinen. Se ei ole täysin yhdenpitävä, eikä se tue päätelmää, että on olemassa merkitsevä neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän ristiherkistymisen ja leikkauksen aikana kehittyvän anafylaksin riski.

Lisäksi komitea katsoi, että kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä pitkäaikaisesta käytöstä saadut tiedot ovat osoittaneet folkodiinin tehokkuuden ei-produktiivisen yskän hoidossa.

Näin ollen komitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että folkodiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei-produktiivisen yskän hoidossa on myönteinen normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Komitea suositteli, että liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden myyntiluvat säilytetään.

Myyntilupia koskevat ehdot on esitetty lausunnon liitteessä III.