

II LISA

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügilubade
säilitamise alused**

Teaduslikud järeldused

Folkodiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Folkodiin on tsentraalse köhavastase toimega opiaat, mida kasutatakse köha ja külmetuse sümptomite raviks lastel ning täiskasvanutel. Esimesed kliinilised uuringud, milles on hinnatud folkodiini efektiivsust köharavimina, pärinevad juba 1950. aastatest. Folkodiini on Euroopa Liidus turustatud mitme aastakümne vältel, praegu on ravimi müügiload (retseptiravimi või käsimüügiravimina) Belgial, Hispaanial, Iirimaa, Leedul, Luksemburgil, Maltal, Prantsusmaal, Sloveenial ja Ühendkuningriigil.

18. jaanuaril 2011 algatas Prantsusmaa muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt esildise. Inimravimite komiteelt paluti folkodiini sisaldavate ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tagasivõtmise kohta arvamust.

Prantsusmaa ravimiamet oli mures, et folkodiin võib põhjustada neuromuskulaarse ülekande blokaatorite (NMB-d) immunoglobuliin E (IgE) sensitisatsiooni. Teaduskirjanduses avaldatud andmed viitavad võimalikule seosele folkodiini kasutamise ja NMB-de ristsensitisatsiooni vahel, mille tagajärjeks on anafülaktilised reaktsioonid kirurgiliste operatsioonide ajal. Avaldatud andmed pärinevad eelkõige Norrast ja Rootsi, kus folkodiini enam ei turustata. Prantsusmaal on spontaansete teadete andmete alusel täheldatud NMB-de tõttu tekkinud anafülaktilise šoki juhtude suurenemist 25% võrra aastatel 2008–2009, võrrelduna 2003.–2004. aastaga. Samade ajavahemike võrdluses suurenes ka folkodiini sisaldavate ravimite kasutamine Prantsusmaal 9%. Sellest tulenevalt muutis Prantsusmaa ravimiamet folkodiini sisaldavate ravimite staatuse käsimüügiravimist retseptiravimiks ja algatas eelnimetatud esildise.

Teaduslik arutelu

Folkodiini sisaldavaid ravimeid on mitme aastakümne vältel ulatuslikult kasutatud, mistõttu on ravimi kohta olemas ka usaldusväärsed ohutusandmed. Enamik kliiniliste uuringute käigus, teaduskirjanduses ja turustamisjärgsel kasutamisel teatatud kõrvalnähtudest on seedetrakti häired ja psühhiaatrilised häired ning kuuluvad opiaatide kasutamisel hästituntud ja kõige sagedamini teavitatud kõrvalnähtude hulka. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et folkodiin on vähemalt sama ohutu kui kodeiin, samas on folkodiini eeliseks asjaolu, et võrreldes kodeiiniga on tal väiksem sõltuvust tekitav võime.

Viimastel aastatel tehtud tähelepanekute põhjal Norras püstitas üks uurijate rühm hüpoteesi, et köhamikstuuride sage kasutamine antud riigis võib olla seotud folkodiini, morfiini ja suksametoniumi vastaste IgE antikehade suurenenud levimusega, mis on endaga kaasa toonud IgE-ga seotud anafülaktiliste reaktsioonide sagenemise NMB-de kasutamisel^{1,2}. Uurijad analüüsisid immunoloogiliste uuringute andmeid nimetatud toimeainete vastaste antikehade leviku kohta erinevates populatsioonides ja NMB-dega seotud anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedust anesteesia ajal ning järeldasid, et folkodiini turustamise lõpetamine Norras vähendas 1–2 aasta vältel olulisel määral IgE sisaldust ja folkodiini vastaste IgE antikehade levimust ning 3 aasta vältel ka anafülaksia esinemissagedust, mida seostati NMB-dega. Ka Rootsi andmed, kus folkodiini ei ole alates 1980. aastatest turustatud, on sarnased Norra omadega. Andmed näitavad, et IgE sensitisatsioon folkodiini suhtes on aja jooksul vähenenud koos NMB-ga seotud anafülaksiajuhtude sageduse vähenemisega³.

Tõendusmaterjal selle kohta pärineb ühe uurijate meeskonna korraldatud ökoloogilistest uuringutest, kes on eelkõige toetunud NMB-de kõrvaltoimete spontaansetele teadetele. Ehkki Rootsi ja Norra andmed langevad kokku, võivad neid leide selgitada ka muud tegurid. Viimastel

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.

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

aastatel ei ole neid andmeid koguvat Norra üldanesteesiaga seotud anafülaksia võrgustikku nii palju esile toodud kui varem. Seetõttu on võimalik, et täheldatud teadete arvu vähenemine tegelikult ei väljenda kõrvalnähtude väiksemat esinemissagedust. Märgitakse ka, et ehkki Norras on anafülaksia teadete arv pärast folkodiini turustamise lõpetamist vähenenud, ei ole teatatud reaktsioonide raskusaste muutunud. Kõige suurema osa teatatud juhtudest moodustavad endiselt II ja III klassi reaktsioonid, see oli nii ka folkodiini turustamise ajal.

Asjaolu, et alates 1990. aastast ei ole Rootsis seoses NMB-de kasutamisega teatatud ühestki IgE-vahendatud anafülaktilisest reaktsioonist, tõstatab lisaküsimusi nende andmete usaldusväärsuse kohta, sest sõltumata folkodiini kasutamisest peaksid NMB-d endiselt põhjustama anafülaktilisi reaktsioone. Seetõttu ei pruugi ka Rootsi andmed kajastada oodatavat esinemissageduse foonmäära õigesti.

Väikese rahvaarvuga riikides nagu Norra (4,8 miljonit) ja Rootsi (9,3 miljonit) võivad sellist tulemust selgitada muud kaasnevad tegurid, näiteks muutused anesteesia protseduurides, anesteesiaks kasutatavate ravimite muutumine ja NMB-de üldine kasutamine.

Isegi kui eeldada, et tundlikkusel folkodiini vastu võib olla teatud bioloogiline põhjus ja juhtude spontaansed teated kajastavad anafülaktiliste reaktsioonide levimust kirurgiliste operatsioonide ajal, võivad tundlikkust põhjustada veel väga paljud muud ühendid. Kui ristsensitisatsiooni NMB-de suhtes võivad tõepoolest esile kutsuda ka teised kvaternaarsest ammooniumiooni sisaldavad ühendid ja kui selliseid aineid leidub paljudes majapidamistoodetes, siis on IgE spetsiifilisus folkodiini suhtes küsitav. See võib selgitada, miks näiteks Ameerika Ühendriikide ja Madalmaad andmed ei kinnita folkodiini hüpoteesi: folkodiini neis riikides ei turustata, ometi on folkodiini ja morfiini vastase IgE levimus suur. Seega kuigi sensitisatsiooni levik on lai, on nende tulemuste kliiniline olulisus vaieldav.

Arvestatav asjaolu on seegi, et folkodiini kasutamisel on anafülaktilised reaktsioonid harvad. Ravimi kohta, mida on aastakümneid laialdaselt kasutatud ja mis mõnes riigis on koguni käsimüügiravim, on teateid väga vähestest juhtudest.

Inimravimite komiteele andis selles küsimuses nõu uurimiseks moodustatud eksperdirühm, kuhu kuulusid peamiselt immunoloogid ja anesthesioloogid. Eksperdirühma liikmete arvamused folkodiini ekspositsiooni ja NMB-de kasutamisel täheldatud allergiliste reaktsioonide seose tõendatuse kohta lahknesid, kuigi kõik arvasid, et seda probleemi on vaja täiendavalt uurida.

Enamik eksperte leidis, et ehkki sensitisatsioon folkodiini vastu ja allergiliste reaktsioonide teke NMB-de kasutamisel on võimalik, on olemasolev tõendusmaterjal nõrk nii selles leiduvate vasturääkivuste kui ka metodoloogilise kallutatuse tõttu. Selle arvamuse toetuseks viitasid mõned eksperdid Ameerika Ühendriikide andmetele, kus sensitisatsiooni esineb ka vaatamata folkodiini mittekasutamisele, ning see kinnitab arvamust, et seda tüüpi ristsensitisatsiooni võivad esile kutsuda ka teised ühendid. Teised eksperdid seadsid kahtluse alla Norra uurimisrühma tehtud folkodiini IgE sensitisatsiooni katsete spetsiifilisuse ja viitasid ka anafülaksia diagnoosimise rangete kriteeriumite puudumisele neis uuringutes (näiteks võeti arvesse ka juhud, mille korral esines spontaanne paranemine ehk kerged juhud), samuti märgiti, et NMB-dega seotud anafülaksia juhtude esinemissagedust hinnati kõrvalnähtude spontaansete teadete alusel. Samuti lahknesid ekspertide arvamused epidemioloogilise tõendusmaterjali kaalukuse osas, mis põhines Rootsi ja Norra kogemusel ning eksperimendilaadisel olukorral, mis tulenes ravimi kasutamise lõpetamisest mõlemas riigis erinevatel ajahetkedel ja hüpoteesi bioloogilisest põhjendatusest.

Eksperdid pidasid samuti vajalikuks arvestada asjaoluga, et NMB-de kasutamine põhineb kliinilisel vajadusel ja seda ei saa vältida, sõltumata sellest, kas varem on folkodiini kasutatud või mitte. Seetõttu enne anesteesiat ei uurita enam folkodiini varasemat kasutamist; seda oleks ka keerukas teha, sest enamik patsiente tõenäoliselt ei tea või ei mäleta, et on folkodiini kasutanud. Kui spetsialistil ei ole võimalik antud tegurit arvesse võtta, ei ole igapäevases kliinilises praktikas

folkodiini varasema kasutamise uurimine enne anesteasiat mõttekas, sest see ei muudaks kasutatavat anesteesiameetodit.

Teaduskirjanduses on rohkesti andmeid opiaatide tsentraalse kõhavastase toime kohta ja eelkõige folkodiini on sellel näidustusel kasutatud alates 1950. aastatest. Folkodiini on kasutatud kaua ning enamik selle efektiivsusuuringuid on praeguste normide järgi puudulikud. Suur osa uuringuid ei ole piisavalt kontrollitud ei platseebo ega aktiivraviga ning mõnes on kasutatud kombinatsioonravi, mis teeb keeruliseks folkodiini kui ühe komponendi toime isoleerimise ja mõõtmise. Folkodiini pikaajalist toimet ei ole uuritud üheski uuringus. Siiski on olemasolevad andmed järjepidevad ja kinnitavad folkodiini efektiivsust ägeda mitteproduktiivse kõha ravis.

Kõige hilisema uuringu viis läbi Zambon (avaldati 2006. aastal), kes võrdles folkodiini ja dekstrometorfaani randomiseeritud pimeuuringus ja näitas, et mõlemad ravimid olid ägeda mitteproduktiivse kõhaga täiskasvanutel päevase ja öise kõha esinemissageduse vähendamisel võrdselt efektiivsed. Uuringu puudusteks olid platseebot saava kontrollrühma puudumine ning valideerimata ja subjektiivset laadi tulemusnäitaja (kõha esinemissagedus ja tugevus) kasutamine, samas täheldati ravimite efektiivsust ravi väga varases faasis. Uuringu tulemused kinnitavad folkodiini efektiivsust ägeda mitteproduktiivse kõha ravis.

Järeldused ja soovitused

Ülaltoodut arvesse võttes järeldas inimravimite komitee, et tõendusmaterjal seose kohta folkodiini ja NMB-de kasutamisest tuleneva anafülaksia vahel on kaudne, ebajärjekindel ega kinnita väidet, et folkodiini kasutamine suurendab operatsiooni ajal märkimisväärselt NMB-de ristsensitisatsiooni riski ja sellest tulenevat anafülaksiat. Folkodiini kasutamise ja NMB-dega seotud anafülaksia vahelise võimaliku seose väljaselgitamiseks on vaja täiendavaid andmeid.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et olemasolevate andmete põhjal on folkodiini kasulikkus mitteproduktiivse kõha ravis suurem kui sellega seotud riskid ning et folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe mitteproduktiivse kõha ravis on tavatingimustel positiivne. Sellest tulenevalt soovib inimravimite komitee säilitada folkodiini sisaldavate ravimite müügiload.

Siiski leidis inimravimite komitee, et võimalik seos folkodiini kasutamise ja NMB-dega seotud anafülaksia vahel vajab täiendavat uurimist. Selleks peavad müügiloa hoidjad viima läbi käesoleva arvamuse III lisas kirjeldatud juhtkontrolluuringu. Uuringuprotokolli kava tuleb esitada inimravimite komiteele 3 kuu jooksul pärast Euroopa Komisjoni otsust.

Selle menetluse osana võetakse arvesse, et inimravimite komitee juba hindas sel teemal praegu liikmesriikides olemasolevaid tõendeid ning tuvastas hindamise ajal nende puudusi; esildismenetluse ajal on inimravimite komitee juba läbi vaadanud eri müügilubade hoidjate saadetud esialgseid ettepanekuid uuringu protokolliks. Komitee peab tähtsaks koordineerida juhtkontrolluuringu läbivaatamist, et tagada uuringute sobivus selliste andmete saamiseks, mida vajatakse folkodiini kasutamise ja NMB-dega seotud anafülaktiliste reaktsioonide vahelise võimaliku seose hindamiseks.

Müügilubade säilitamise alused

Inimravimite komitee vaatas läbi folkodiini olemasolevad ohutus- ja efektiivsusandmed, eelkõige need, mis toetavad seost folkodiini kasutamise ja NMB-dega seotud anafülaksia vahel.

Inimravimite komitee leidis, et tõendusmaterjal seose kohta folkodiini ja NMB-de kasutamisest tuleneva anafülaksia vahel on kaudne, ebajärjekindel ega kinnita väidet, et folkodiini kasutamine suurendab operatsiooni ajal märkimisväärselt NMB-de ristsensitisatsiooni riski ja sellest tulenevat anafülaksiat.

Inimravimite komitee leidis samuti, et kliiniliste uuringute andmed ja ulatuslik turustamisjärgse kasutamise kogemus tõestavad folkodiini efektiivsust mitteproduktiivse köha ravis.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et olemasolevatel andmetel on folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal mitteproduktiivse köha ravis tavatingimustel positiivne.

Inimravimite komitee soovitas I lisas toodud ravimite müügiloa säilitada.

Müügiloa tingimused on esitatud III lisas.