

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Folkodiin on morfiinalkaloid. See on morfiini derivaat, millel on 3. positsioonis 2-morfolinoetüülrühm. See on opiaat, millel on otsene toime piklikajule (sh kesknärvisüsteemi kõhakeskusele) ja mida kasutatakse köha ja külmetussümptomite raviks lastel ja täiskasvanutel.

Folkodiini on kasutatud köha pärssijana alates 1950. aastatest. Folkodiini sisaldavad ravimid on praegu heaks kiidetud järgmises seitsmes Euroopa Liidu (EL) liikmesriigis: Belgia, Horvaatia, Iirimaa, Leedu, Luksemburg, Prantsusmaa ja Sloveenia. Folkodiini sisaldavaid ravimeid turustatakse ka Põhja-Iirimaa. Folkodiini sisaldavaid ravimeid turustatakse ELi liikmesriikides ägeda kuiva mitteproduktiivse köha sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel ja lastel. Lastel kasutamise vanusepiirang on müügiloaga ravimitel erinev ja väikseim heakskiidetud vanusepiir on 30 kuud. Folkodiini sisaldavaid ravimeid turustatakse nii retsepti- kui ka käsimüügiravimitena. Käsimüügiravimitena turustatavate ravimid on piiratud kasutuskestusega (kuni mõni päev). Seejärel tuleb pöörduda arsti poole, mis on kooskõlas üldiste käsimüügiravimeid käsitlevate juhistega. Kõigi ravimitega kumulatiivse kokkupuute ligikaudne hinnang kõigis ELi riikides kokku on 1 025 437 089 patsiendiaastat. Kokkupuude on suurim Prantsusmaal, kus kumulatiivne kokkupuude on ligikaudu 1 022 141 456 patsiendiaastat.

2011. aastal tegi Prantsusmaa raviamet (ANSM) artikli 31 kohase esildise, mis käsitles IgE-sensibiliseerumise riski neuromuskulaarsete blokaatorite (NMBA) suhtes, nt atrakuurium, tsisatrakuurium, mivakuurium, pankuroonium, rokuroonium, suksametonium ja vekuroonium, folkodiiniga koos kasutamisel. Esildis tehti pärast kirjandusandmete avaldamist, mis viitasid seosele folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes ristsensibiliseerumise vahel, mis põhjustas anafülaktilisi reaktsioone anesteesia ajal. Avaldatud andmed viitasid peamiselt Norrale ja Rootsile, kus folkodiini enam ei turustatud. Spontaanse teatamise andmete alusel suurenes Prantsusmaal ajavahemikul 2008/2009 neuromuskulaarsete blokaatorite tõttu tekkinud anafülaktiliste šokkide arv 25% võrreldes ajavahemikuga 2003/2004. See langeb kokku folkodiini sisaldavate ravimite kasutamise 9% suurenemisega Prantsusmaal nende kahe perioodi vahel. Seetõttu muutis ANSM folkodiini sisaldavad ravimid ainult retseptiravimiteks ja tegi artikli 31 kohase esildise.

Pärast olemasolevate andmete põhjalikku läbivaatamist esildisemenetluse käigus 2011. aastal järeldas inimravimite komitee, et tõendid folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia seose kohta olid kaudsed, ei olnud täielikult kooskõlas ega toetanud järeldust, et esineb oluline neuromuskulaarsete blokaatoritega ristsensibiliseerumise risk ning sellest tulenev operatsiooniaegse anafülaksia tekke risk. Inimravimite komitee järeldas siiski, et folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsete blokaatorite seotud anafülaksia seose võimalikkus vajab täiendavat uurimist. Kõnealuse esildise tulemusena tehti müügiloa saamise järgne ohutusuring.

2021. aastal avaldas Austraalia rühm (Sadleir *et al.* 2021) ühe keskusega uuringu tulemused, mis tehti Lääne-Austraalias ja milles võrreldi neuromuskulaarsetest blokaatoritest (s.o rokuroonium ja vekuroonium) tingitud anafülaksiaga patsientide rühma ja tsefasoliinist tingitud anafülaksiaga patsientide rühma. Tulemused rõhutasid rasvumise rolli neuromuskulaarsetest blokaatoritest tingitud anafülaksia riskitegurina ja tõendasid, et folkodiini kasutamine oli seotud väga olulise riskiga anafülaksia tekkeks lihasrelaksantidena toimivate neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes. Seda uuringut hinnati folkodiini perioodiliste ohutusaruannete hindamise menetluses (PSUSA/00002396/202105), mis valmis 2022. aastal. Vaatamata erinevatele anesteesiataavadele ja seega asjaolule, et Austraalia uuringu tulemusi ei saa täielikult ekstrapoleerida EL-ile, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee tulemusena, et folkodiini ja neuromuskulaarsete blokaatorite ristreaktsioonide põhjuslikku seost ei saa välistada, ning soovitas uuringu ALPHO tulemusi oodates ajakohastada kõigi folkodiini sisaldavate ravimite (sh fikseeritud annusega kombinatsioonide) ravimiteavet, et hoiatada patsiente ja tervishoiutöötajaid, et on teatatud folkodiini ja

neuromuskulaarsete blokaatorite ristreaktsioonidest, mis põhjustavad raskeid allergilisi reaktsioone (anafülaksia).

Prantsusmaa ravimiamet (ANSM) sai 30. juunil 2022 esialgsed tulemused uuringust ALPHO, mis oli müügiloo saamise järgne määratud ohutusuuring, milles hinnati folkodiini kasutamise järgse neuromuskulaarsetest blokaatoritest tingitud anafülaksia riski folkodiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusena pärast eelmist, 2011. aastal tehtud esildist. Uuringu tulemused näitasid statistiliselt olulist seost folkodiiniga kokkupuute ja neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni riski vahel.

Tuginedes nendele uutele andmetele, mis on kooskõlas Sadleiri jt tehtud Austraalia uuringuga, kaalus ANSM hüpoteesi, et folkodiini kasutamine on tõenäoliselt seotud neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud prognoosimatu perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni riskiga. Isegi kui Austraalia uuring on näidanud, et folkodiini kasutamine võib olla neuromuskulaarsetest blokaatoritest tingitud anafülaksia riskitegur, ei saanud selle ühe keskusega uuringu tulemusi täielikult ekstrapoleerida EL-ile erinevate anesteesiavade tõttu. Uuring ALPHO määrati pärast 2011. aasta esildismenetlust ELis müügiloo andmise tingimuseks ning tänu selle metoodikale saadi usaldusväärsemaid tulemusi (ELis tehtud mitmekeskuseline uuring olulise arvu patsientidega).

Arvestades uusi andmeid müügiloo saamise järgsest ohutusuuringust, võttes arvesse selle riski tõsidust ja prognoosimatust ning asjaolu, et folkodiini sisaldavaid ravimeid kasutatakse mitteeluotlike funktsionaalsete sümptomite (mitteproduktiivne kõha) leevendamiseks, oli ANSM seisukohal, et folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam soodne, ning kaalutles nende ravimite müügilubade peatamist Prantsusmaal.

19. augustil 2022 algatas Prantsusmaa ravimiamet (ANSM) direktiivi 2001/83/EC artikli 107i kohase ELi kiirmenetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning anda soovitus, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 1. detsembril 2022 vastu soovitusel, mida inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm käsitles vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kõigi kättesaadavate andmete alusel eeldatakse, et folkodiini sisaldavate ravimite efektiivsus mitteproduktiivse kõha sümptomaatilises ravis on tõendatud, arvestades nende ravimite müügilube ning inimravimite komitee eelmises esildises 2011. aastal tehtud järeldusi nende efektiivsuse kohta. Pärast eelnimetatud esildist ei ole saadud uusi efektiivsuse andmeid. Seoses folkodiini üldise ohutusprofiiliga kuulub enamik kõrvaltoimeid sarnaselt teiste opioididega seedetrakti ja psühhiaatriliste häirete alla. Aastate jooksul tekitasid üksikjuhtuuringud ja uuringute tulemused siiski kahtluse, et folkodiiniga ravitud patsientidel võib esineda risk allergiliste reaktsioonide ja isegi anafülaktilise reaktsioonide tekkeks muude ainete suhtes, eelkõige kvaternaarsest ammooniumiooni sisaldavatele allergeenidele, nt neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes.

Seoses selle riskiga tegi inimravimite komitee 2011. aastal läbivaatamise ning leidis, et tõendid folkodiini ja neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia seose kohta olid kaudsed ega olnud täielikult kooskõlas. Inimravimite komitee järeldas siiski, et folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia võimalikku seost on vaja täiendavalt uurida. Esildise tulemusena määrati müügiloo saamise järgse ohutusuuringu tegemine. Sellise uuringu (ALPHO) tulemused tehti kättesaadavaks 2022. aastal ja neid hinnati põhjalikult käesolevas ohutusülevaates. Uuringu ALPHO tulemused tõendasid statistiliselt olulist seost 12 kuu jooksul enne anesteesiat folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsetest blokaatoritest tingitud perianesteetilise

anafülaktilise reaktsiooni riski vahel (kohandatud riskisuhe 4,2; 95% usaldusvahemik [2,5; 6,9]). Vaatamata mõnele tuvastatud uuringupiirangule tõendavad selle andmed seost neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia riski ja folkodiini varasema kasutamise vahel, mida muud toimed või hälbed ei saa ümber lükata. Lisaks täiendavad uuringu ALPHO tulemused kirjanduse teadete ja varasemate epidemioloogiliste uuringute kumuleeruvaid tõendeid, et folkodiin on neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia oluline riskitegur. Seetõttu on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et kõigi tõendite alusel on folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia põhjuslik seos piisavalt tõendatud.

Samuti tuleb rõhutada, et kuigi dokumenteeritud anafülaksiajuhtumeid konkreetset seoses folkodiiniga on vähe, on perioperatiivne anafülaksia (sh neuromuskulaarsetest blokaatoritest tingitud anafülaksia) raske ja eluohtlik seisund, mis tekib harva (1 anesteesiaprotseduuril 10 000st), kuid mille korral on suremus suhteliselt suur (4...6%). Seetõttu tuleb võtta kõik võimalikud meetmed, et vähendada selle esinemust. Nagu arutati lõigus 2.2.4, võivad ristsensibiliseerumist neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes ning neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia põhjustada ka muud ained. Uuringus ALPHO oli kokkupuude selliste ainetega segav risk. Kokkupuudet nende ainetega (nt kokkupuude kvaternaarse ammooniumioonidega töökeskkonnas) ei pruugi olla siiski võimalik tuvastada ega seda täielikult vältida või minimeerida. Läbivaadatud tõendite alusel on folkodiin tuvastatud neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia riskitegurina, olenemata muudest riskiteguritest. On oluline, et epidemioloogilised uuringud viitavad, et perioperatiivse anafülaksia juhtumite arv on oluliselt vähenenud pärast folkodiini sisaldavate ravimite turult kõrvaldamist. Seda toetab uuring, mis tehti Norras, kus kuus aastat pärast folkodiini sisaldavate ravimite Norra turult kõrvaldamist muutus Norra populatsioon IgE suhtes oluliselt vähem tundlikuks ning neuromuskulaarseid blokaatoreid kliiniliselt paremini taluvaks (De Pater, 2017). Need tulemused tõendavad folkodiini kasutamise suhtes võetud meetmete võimalikku mõju.

Menetluse kontekstis ning seoses läbivaadatud ja eespool märgitud tõenditega kaalutles ravimiohutuse riskihindamise komitee võimalikke meetmeid, mis minimeeriksid neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia riski vastuvõetava tasemeni, nt näidustuse piiramine, ravimiteabe ajakohastused, ainult retseptiravimina määramine, patsiendi hoiatuskaart ja tervishoiutöötajate teatise levitamine. Üldiselt ei pea ravimiohutuse riskihindamise komitee neid riskiminimeerimismeetmeid asjakohaseks ja efektiivseks varem folkodiiniga ravitud patsientidel neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia riski vähendamiseks vastuvõetava tasemeni. Üldiselt suurendaksid arutatud riskiminimeerimismeetmed tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust riski olemasolust (nt ravimi omaduste kokkuvõtte muudatused, tervishoiutöötajate teatised, patsiendi hoiatuskaart) või vähendaksid folkodiini kasutavate patsientide arvu (nt näidustuse piiramine või õigusliku seisundi muutmine). Need meetmed ei vähendaks siiski neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia riski individuaalsete folkodiiniga kokku puutunud patsientide jaoks. Peale selle põhineb neuromuskulaarsete blokaatorite anesteesia ajal kasutamise otsus kliinisel vajadusel ning seda ei saa vältida üheski alampopulatsioonis, olenemata patsiendi eelnevast folkodiini kasutamise anamneesist. Seetõttu oleks folkodiiniga kokku puutunud patsientidel endiselt risk, et tekib neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud anafülaksia, mida peetakse raskeks, prognoosimatuks ja eluohtlikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei tuvastanud ka meetmeid, millega tervishoiutöötajad saaksid tuvastada, kellel folkodiiniga ravitud patsientidest tekib ristsensibiliseerumine ja reaktsioon neuromuskulaarsetele blokaatoritele. Lisaks ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada tingimusi, mille korral oleks nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe määratletud patsiendipopulatsioonis positiivne. Lõpuks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ELi liikmesriikides on olemas ka muud mitteproduktiivse kuiva köha ravi alternatiivid, nt kodeiin, etüülmorfiin, dekstrometorfaan, butamiraat jt.

Seetõttu järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni risk on suurem kui folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkus mitteproduktiivse köha ravis. See on sümptomaatiline näidustus, mida peetakse ägedaks ja kergeks.

Seega soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee folkodiini sisaldavate ravimite müügiload tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus alused

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee käsitles direktiivi 2001/83/EC artikli 107i kohast menetlust seoses folkodiini sisaldavate ravimitega.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas seoses neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni riskiga läbi folkodiini sisaldavate ravimite kõik kättesaadavad andmed, sh kirjalikud ning suulises selgituses. See hõlmas vaatlusuuringute (sh uuringu ALPHO) tulemusi, kirjanduse andmeid, turustamisjärgseid üksikjuhtumid ning müügiloa hoidjate ja huvirühmade esitatud andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et läbivaadatud andmed kinnitavad seost folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarsetest blokaatoritest tingitud perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni riski vahel, mis on prognoosimatu ja potentsiaalselt eluohtlik olukord.
- Et folkodiiniga ravitud patsientidel ei olnud võimalik tuvastada neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes tekkiva perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni eriomadusi, ollakse seisukohal, et risk avaldub kõigile neile patsientidele. Lisaks ei tuvastanud ravimiohutuse riskihindamise komitee riskiminimeerimismeetmeid, mis vähendaksid neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni riski folkodiini sisaldavate ravimitega ravitud patsientidel.
- Seetõttu järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et neuromuskulaarsete blokaatoritega seotud perianesteetilise anafülaktilise reaktsiooni risk ületab folkodiini kasulikkust mitteproduktiivse köha ravis. Seda sümptomaatilist näidustust peetakse ägedaks ja kergeks.
- Lisaks ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada tingimusi, mille korral oleks folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe määratletud patsiendipopulatsioonis positiivne.

Eelõeldu põhjal järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam soodne ning nende müügiload tuleb tühistada.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldine järeldus

Sellest tulenevalt leiab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm folkodiini sisaldavate ravimite müügiload direktiivi 2001/83/EC artikli 116 alusel tühistada.