



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 veebruar 2012
EMA/890819/2011 rev. 1
EMA/H/A-31/1292

Küsimused ja vastused folkodiini sisaldavate ravimite müügilubade ülevaatamise kohta

Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse tulemused

Euroopa Ravimiamet on lõpetanud folkodiini ohutuse ja efektiivsuse andmete läbivaatamise, mille põhjuseks olid kahtlused, et selle kasutamisel võib inimestel olla oht anafülaktiliste reaktsioonide (rasked allergilised reaktsioonid) tekkeks kirurgilistel operatsioonidel kasutatavate neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ainete suhtes. Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee järeldas, et olemasolevad tõendid selle riski kohta on vähesed ja et folkodiini kasulikkus on suurem kui sellega seotud riskid. Seetõttu soovitas inimravimite komitee säilitada kõikide folkodiini sisaldavate ravimite müügiload Euroopa Liidus.

Mis on folkodiin?

Folkodiin on opioidne ravim, mida kasutatakse mitteproduktiivse (kuiva) köha raviks lastel ja täiskasvanutel. Folkodiin toimib otse aju, surudes maha kõhareflekse ja vähendades närvisignaale, mida aju saadab köhimises osalevatele lihastele.

Folkodiini on köha vaigistava ravimina kasutatud juba alates 1950. aastatest. Folkodiini sisaldavate ravimite müügiluba nii retsepti- kui ka käsimüügiravimina on Euroopa Liidu riikides praegu Belgial, Prantsusmaal, Iirimaal, Leedul, Luksemburgil, Maltal, Sloveenial, Hispaanial ja Ühendkuningriigil. Folkodiini sisaldavaid ravimeid müüakse siirupi, suukaudse lahuse, ravimküünalde, tablettide ja kapslitena erinevate kaubanduslike nimetuste all, sealhulgas ka geneeriliste ravimitena.

Miks folkodiin üle vaadati?

Müügilubade ülevaatamise ajal võeti folkodiini sisaldavate ravimite müügiload tagasi Rootsis (1980. aastad) ja Norras (2007). 2009. aastal avaldati uuring, mis näitas, et folkodiini kasutamise vähenemine nendes riikides oli seotud teadete vähenemisega anafülaktiliste reaktsioonide ilmnemise kohta neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite kasutamisel. Neuromuskulaarset ülekannet blokeerivaid ravimeid kasutatakse haiglas erakorraliste protseduuride puhul, et hoida kirurgiliste operatsioonide ajal ära spontaanseid lihaste liigutusi. Samade autorite 2010. ja 2011. aastal avaldatud artiklites püstitati hüpotees, et folkodiini kasutamine võib patsientidel suurendada anafülaktilise reaktsiooni tekkevõimalust, kui nad puutuvad kokku neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimitega. Ka Prantsusmaa spontaansete kõrvalnähtude teatiste andmed näitasid, et anafülaktiliste



reaktsioonide esinemissageduse 25%-line suurenemine neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite kasutamisel langes kokku folkodiini kasutamise 9%-lise suurenemisega.

Sellest tulenevalt muutis Prantsusmaa ravimiamet folkodiini sisaldavate ravimite väljakirjutamise staatuse käsimüügiravimitest retseptiravimiteks, palus inimravimite komiteel läbi viia folkodiini kasulikkuse ja riski tasakaalu täielik hindamine ning võtta vastu otsus folkodiini sisaldavate ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta Euroopa Liidus.

Mis andmed inimravimite komitee läbi vaatas?

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed folkodiini toime kohta köha vaigistava ravimina. Folkodiini ohutuse hindamisel tutvus inimravimite komitee prekliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemuste, turustamisjärgsete andmete, läbi viidud epidemioloogiliste uuringute ning kirjanduses avaldatud andmetega. Oma arvamus paluti samuti anda immunoloogia ja anestesioloogia valdkonna ekspertide rühmal.

Mis on inimravimite komitee järeldused?

Folkodiini kasulikkuse osas otsustas inimravimite komitee, et opioidide efektiivsuse kohta mitteproduktiivse köha ravis on rohkesti tõendavaid andmeid ja et folkodiini on kasutatud juba mitme aastakümne vältel. Folkodiini ohutuse kohta märgiti, et enamik folkodiini kasutamisel teatatud kõrvalnähtudest on opioidravimitele tüüpilised kõrvalnähud.

Hüpotees, et folkodiini kasutamine võib neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite suhtes vallandada anafülaktilisi reaktsioone, põhineb organismis tekkival folkodiinivastastel antikehadel, mis lõpuks vallandavadki reaktsiooni neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite suhtes (ristsensitisatsiooni). Inimravimite komitee leidis, et ehkki see hüpotees on bioloogiliselt usutav, on olemasolevad andmed selle toetuseks siiski vähesed ja ebajärjekindlad. Inimravimite komitee märkis, et Rootsis ja Norras läbi viidud uuringutes vaadeldi muutusi kõrvalnähtudest teatamise sageduses neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite kasutamisel pärast folkodiini sisaldavate ravimite müügilubade tagasivõtmist, ilma et see oleks veenvalt tõendanud põhjuslikku seost folkodiini kasutamisega. Ristsensitisatsiooni on täheldatud ka riikides, kus folkodiini ei turustata, mis näitab, et ristsensitisatsiooni võivad esile kutsuda ka muud ained. Ka kõrvalnähtudest teatamise sageduse muutumine võib olla seotud muude teguritega. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et olemasolevad andmed ei toeta arvamust, nagu võiks folkodiini sisaldavate ravimite kasutamine kujutada endast ohtu anafülaktiliste reaktsioonide vallandamise aspektist neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite suhtes. Sellele vaatamata soovitas inimravimite komitee läbi viia uue turustamisjärgse uuringu, mis hindaks võimalikku seost folkodiini kasutamise ja neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimite manustamisel esinevate anafülaktiliste reaktsioonide vahel.

Olemasolevate andmete hindamise ja inimravimite komitees aset leidnud teaduslike arutelude alusel otsustas inimravimite komitee, et folkodiini sisaldavate ravimite kasulikkus on endiselt suurem kui nendega seotud riskid, ja soovitas seetõttu säilitada nimetatud ravimite müügiload.

Mis on soovitused patsientidele ja arstidele?

- Patsientidele ja arstidele kinnitatakse, et folkodiini kasulikkus mitteproduktiivse köha ravis on endiselt suurem kui sellega seotud riskid. Mitte mingeid uusi folkodiiniga seotud riske ei ole tuvastatud.
- Folkodiini sisaldavaid ravimeid kasutavad patsiendid võivad nende kasutamist jätkata ja peavad oma ravi mis tahes küsimuses võtma ühendust arsti või apteekriga.

Euroopa Komisjon tegi otsuse 17 veebruaril 2012.