

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Folkodiini on morfinaanialkaloidina morfiinin johdannainen, jonka 3-asemassa on 2-morfolinoetyyliryhmä. Se on opiaatti, joka vaikuttaa suoraan ydinjatkeeseen, keskushermoston yskänkeskukseen, ja jota käytetään lapsien ja aikuisten yskän ja vilustumisoireiden hoitoon.

Folkodiinia on käytetty yskän estoaineena 1950-luvulta lähtien. Euroopan unionissa folkodiinia sisältäviä lääkkeitä on tällä hetkellä hyväksytty seitsemässä EU:n jäsenvaltiossa, jotka ovat: Belgia, Kroatia, Ranska, Irlanti, Liettua, Luxemburg ja Slovenia. Folkodiinia sisältäviä valmisteita on saatavana myös Pohjois-Irlannissa. EU:n jäsenvaltioissa myydään folkodiinia sisältäviä valmisteita akuutin kuivan yskän oireenmukaiseen hoitoon aikuisille ja lapsille. Lasten hoidossa ikäraja lääkkeen käytölle vaihtelee hyväksyttyjen valmisteiden välillä siten, että 30 kuukautta on alin hyväksytty ikäraja. Folkodiinia sisältäviä lääkevalmisteita on saatavana sekä lääkemääräyksellä että ilman sitä. Ilman lääkemääräystä saatavien valmisteiden käytön kesto on rajoitettu muutamaksi päiväksi, minkä jälkeen on pyydettävä lääketieteellistä neuvontaa käsikauppavalmisteita koskevien yleisten ohjeiden mukaisesti. Karkea arvio kumulatiivisesta kaikille valmisteille altistumisesta kaikissa EU-maissa on noin 1 025 437 089 potilasvuotta. Altistuminen on suurinta Ranskassa, jossa kumulatiivinen altistuminen on noin 1 022 141 456 potilasvuotta.

Vuonna 2011 ANSM aloitti 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski mahdollista IgE-herkistymisen riskiä neuromuskulaarisille salpaajille (NMBA:ille), kuten atrakuurille, sisatratkuurille, mivakuurille, pankuronille, rokuronille, suksametonille ja vekuronille folkodiinin käytön yhteydessä. Lausuntopyyntö tehtiin, kun julkaistun kirjallisuuden tiedoissa viitattiin folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisille salpaajille herkistymisen välisestä yhteydestä, joka aiheutti anafylaktisia reaktioita anestesian aikana. Julkaistut tiedot koskivat pääasiassa Norjaa ja Ruotsia, joissa folkodiini ei ollut enää myynnissä. Ranskassa spontaaneista ilmoituksista saadut tiedot viittaavat siihen, että neuromuskulaarisista salpaajista aiheutuneiden anafylaktisten sokkien määrä kasvoi 25 prosenttia vuosina 2008–2009 verrattuna vuosiin 2003–2004. Tämä tapahtui samaan aikaan, kun folkodiinia sisältävien valmisteiden kulutus Ranskassa kasvoi 9 prosenttia näiden kahden ajanjakson välillä. Tämän seurauksena ANSM muutti folkodiinia sisältävien lääkkeiden reseptistatuksen reseptilääkkeiksi ja käynnisti 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön.

Lausuntopyyntömenettelyn aikana vuonna 2011 saatujen tietojen perusteellisen tarkastelun jälkeen lääkevalmistekomitea totesi, että folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian välisen yhteyden näyttö oli aihetodistelua ja hieman epäjohdonmukaista eikä se tukenut päätelmää, että neuromuskulaarisille salpaajille herkistymisen riski ja siitä seuraava leikkauksen aikana kehittyvän anafylaksian riski olisi merkittävä. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian mahdollisen yhteyden tutkimista on jatkettava. Tämän lausuntopyynnön tuloksena määrättiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen suorittaminen.

Vuonna 2021 puolestaan australialainen tutkimusryhmä (Sadleir et al. 2021) julkaisi Länsi-Australiassa tehdyn yksikeskustutkimuksen tulokset. Tutkimuksessa vertailtiin neuromuskulaarisille salpaajille (eli rokuronille ja vekuronille) anafylaktista potilasryhmää kefatsoliinille anafylaktiseen potilasryhmään. Tuloksissa korostettiin lihavuuden merkitystä neuromuskulaaristen salpaajien anafylaksian riskitekijänä ja osoitettiin, että folkodiinin käyttöön liittyi erittäin merkittävä neuromuskulaarisista lihasrelaksanteista johtuvan anafylaksian riski. Tätä tutkimusta arvioitiin vuonna 2022 päätökseen saadun folkodiinia koskevan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUSA) yhteydessä (PSUSA/00002396/202105). Siitä huolimatta, että australialaisen tutkimuksen tuloksia ei voitu täysin ekstrapoloida EU:hun erilaisten anestesiakäytäntöjen vuoksi, PRAC katsoi, että folkodiinin ja neuromuskulaaristen salpaajien ristireaktioiden välistä syy-yhteyttä ei voitu sulkea pois, ja suositteli ALPHO-tutkimuksen tuloksia odotettaessa päivittämään kaikkien folkodiinia sisältävien valmisteiden

(myös kiinteäannoksisten yhdistelmien) valmistetietoja, jotta voitaisiin varoittaa potilaita ja terveydenhuollon ammattilaisia siitä, että folkodiinin ja neuromuskulaaristen salpaajien välillä on ilmoitettu ristireaktioita, jotka aiheuttavat vakavia allergisia reaktioita (anafylaksiaa).

Ranskan lääkevirasto (ANSM) sai 30. kesäkuuta 2022 alustavat tulokset ALPHO-tutkimuksesta, joka oli määrätty myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS), jossa arvioitiin neuromuskulaarisista salpaajista johtuvan anafylaksian riskiä folkodiinin käytön jälkeen ja joka oli folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtona vuonna 2011 tehdyn edellisen lausuntopyynnön jälkeen. Tutkimustulokset osoittivat folkodiinialtistuksen ja anestesiassa neuromuskulaariin salpaajiin liittyvän anafylaktisen reaktion välisen riskin tilastollisesti merkitsevän yhteyden.

Näiden uusien tietojen perusteella, jotka vastaavat australialaisen Sadleir et al:n tutkimuksen tuloksia, ANSM katsoi vahvistetuksi hypoteesin, jonka mukaan folkodiinin käytöllä on todennäköisesti yhteys anestesiassa ilmenevän neuromuskulaariin salpaajiin liittyvän arvaamattoman anafylaktisen reaktion riskiin. Vaikka australialainen tutkimus on osoittanut, että folkodiinin käyttö voi olla neuromuskulaarisista salpaajista johtuvan anafylaksian riskitekijä, tämän yksikeskustutkimuksen tuloksia ei voitu ekstrapoloida kokonaan EU:hun erilaisten anestesiakäytäntöjen vuoksi. ALPHO-tutkimus määritti EU:n myyntiluvan ehdoksi vuoden 2011 lausuntopyynnön jälkeen, ja siitä saatiin luotettavampia tuloksia menetelmän vuoksi (monikeskustutkimus, joka tehtiin EU:ssa merkittävälle määrälle potilaita).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen uusien tietojen perusteella ja kun otetaan huomioon tämän riskin vakavuus ja ennakoimattomuus sekä se, että folkodiinia sisältäviä lääkevalmisteita käytetään ei-hengenvaarallisten toiminnallisten oireiden (kuivan yskän) hoitoon, ANSM katsoi, ettei folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ollut enää suotuisa, ja harkitsi näiden valmisteiden myyntilupien peruuttamista Ranskassa.

Ranskan lääkevirasto (ANSM) käynnisti 19. elokuuta 2022 direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen kiireellisen unionin menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntilupa (-luvat) säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 1. joulukuuta 2022 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

Kaikki saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden teho kuivan yskän oireenmukaisessa hoidossa katsotaan vahvistetuksi näiden lääkevalmisteiden myyntilupien sekä lääkevalmistekomitean vuonna 2011 tekemän edellisen lausuntopyynnön tehoa koskevien päätelmien perusteella. Tehosta ei ole saatu uutta tietoa edellä mainitun lausuntopyynnön jälkeen. Folkodiinin yleisen turvallisuusprofiilin osalta suurin osa haittavaikutuksista kuuluu maha-suolikanavan ja psyyken häiriöihin samalla tavalla kuin muilla opioideilla. Vuosien mittaan tapauselostukset ja tutkimusten tulokset toivat kuitenkin esiin huolen siitä, että folkodiinilla hoidetuille potilaille saattaa kehittyä allergisten reaktioiden ja jopa anafylaktisen reaktion riski muille aineille, etenkin allergeeneille, joissa on kvaternaarinen ammoniumioni, kuten neuromuskulaarisille salpaajille.

Tämän riskin osalta lääkevalmistekomitea teki vuonna 2011 arvioinnin ja katsoi, että näyttö folkodiinin ja neuromuskulaariin salpaajiin liittyvän anafylaksian välisestä yhteydestä oli aihetodistelua eikä täysin yhdenmukaista. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että folkodiinin käytön ja neuromuskulaariin salpaajiin liittyvän anafylaksian mahdollisen yhteyden tutkimista on jatkettava. Lausuntopyynnön tuloksena määrittiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen

suorittamisesta. Tällaisen tutkimuksen, ALPHOn, tulokset tulivat saataville vuonna 2022, ja ne arvioitiin perusteellisesti tässä turvallisuusarvioinnissa. ALPHO-tutkimuksen tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevän yhteyden folkodiinin anestesiaa edeltäneiden 12 kuukauden aikana tapahtuneen käytön sekä anestesiassa neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaktisen reaktion riskin välillä (mukautettu kerroinsuhde = 4,2 CI 95 % [2,5; 6,9]). Joistakin tutkimuksissa todetuista rajoituksista huolimatta tästä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian riskin ja aiemman folkodiinin käytön välillä on yhteys, jota muut vaikutukset tai vääristymät eivät voi kumota. Lisäksi ALPHO-tutkimuksen löydökset lisäävät kirjallisuudesta ja aiemmista epidemiologisista tutkimuksista saatua kumulatiivista näyttöä siitä, että folkodiini on merkittävä neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian riskitekijä. Näin ollen lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo, että folkodiinin käytön ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian välinen syy-yhteys katsotaan riittävästi osoitetuksi kaiken näytön perusteella.

On myös korostettava, että vaikka dokumentoituja anafylaksiatapauksia on vähän erityisesti folkodiinin osalta, perioperatiivinen anafylaksia (johon sisältyy neuromuskulaarisista salpaajista aiheutuva anafylaksia) on vakava ja hengenvaarallinen tila, joka on harvinainen (1/10 000 anestesiatoimenpiteestä) mutta jossa kuolleisuus on suhteellisen suuri (4–6 %). Siksi sen ilmaantuvuuden vähentämiseksi on ryhdyttävä kaikkiin käytettävissä oleviin toimenpiteisiin. Kuten kohdassa 2.2.4 todetaan, on huomattava, että laajempi joukko aineita voi aiheuttaa ristiherkistymistä neuromuskulaarisille salpaajille ja niihin liittyvää anafylaksiaa. ALPHO-tutkimuksessa näille aineille altistuminen oli sekoittava riski. Altistumista näille aineille, kuten työperäistä altistumista kvaternaarisille ammoniumioneille, ei kuitenkaan ole mahdollista määrittää eikä ehkäistä kokonaan tai minimoida. Arvioidun näytön perusteella folkodiini on yksilöity neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian riskitekijäksi muista riskitekijöistä riippumatta. On tärkeää huomata, että epidemiologiset tutkimukset osoittavat perioperatiivisten anafylaksiatapausten määrän vähentyneen merkittävästi sen jälkeen, kun folkodiinia sisältävät lääkevalmisteet on poistettu myynnistä. Tätä tukee Norjassa tehty tutkimus, jossa kuusi vuotta folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myynnistä vetämisen jälkeen Norjan väestö oli huomattavasti vähemmän IgE-herkistynyttä ja neuromuskulaarisia salpaajia siedettiin kliinisesti paremmin (De Pater, 2017). Nämä tulokset osoittavat folkodiinin käytön mahdollisen vaikutuksen.

Menettelyn yhteydessä ja edellä esitetyn ja arvioidun näytön perusteella PRAC keskusteli mahdollisista toimenpiteistä, joilla voidaan minimoida neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian riski hyväksyttävälle tasolle. Tällaisia toimenpiteitä ovat esimerkiksi käyttöaiheen rajoittaminen, valmistetietoihin tehtävät päivitykset, reseptilääkkeeksi muuttaminen, potilaskortti sekä terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tiedotteen jakelu. PRAC ei pidä riskinpientämistoimia asianmukaisina ja tehokkaina toimina, joilla aiemmin folkodiinilla hoidettujen potilaiden neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian riski lasketaan hyväksyttävälle tasolle. Yleensä käsitellyt riskinpientämistoimet lisäisivät terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden tietoisuutta olemassa olevasta riskistä (esim. valmisteyhteenvedon muutokset, terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedote, potilaskortti) tai vähentäisivät folkodiinia käyttävien potilaiden määrää (esim. käyttöaiheen rajoittaminen tai oikeudellisen aseman muutos). Nämä toimenpiteet eivät kuitenkaan minimoisi yksittäisten folkodiinille altistuneiden potilaiden neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaksian riskiä. Lisäksi päätös neuromuskulaaristen salpaajien käytöstä anestesian aikana perustuu kliiniseen tarpeellisuuteen, eikä sitä voida välttää missään alaryhmässä folkodiinin aiemmasta käytöstä riippumatta. Siksi folkodiinille altistuneilla potilailla olisi edelleen riski saada neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvä anafylaksia, jota pidetään vakavana, ennakoimattomana ja hengenvaarallisena. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ei voinut myöskään määrittää toimia, joiden avulla terveydenhuollon ammattilaiset voisivat määrittää, mille folkodiinilla hoidetuille potilaille kehittyä ristiherkistymistä ja neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyviä reaktioita. Lisäksi PRAC ei kyennyt

määrittämään ehtoja, joiden täyttyminen osoittaisi näiden valmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen määritellyllä potilasryhmällä. PRAC totesi vielä, että EU:n jäsenvaltioissa on saatavilla muita hoitovaihtoehtoja limaa tuottamattoman kuivan yskän hoitoon, kuten kodeiinia, etyyli morfiinia, dekstrometorfaania, butamiraattia ja muita.

Näin ollen PRAC katsoi, että neuromuskulaarisiin salpaajiin anestesiassa liittyvän anafylaktisen reaktion riski on suurempi kuin folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyödyt kuivan yskän hoidossa. Yskän oireenmukainen käyttöaihe on akuutti eikä vakava.

Siten PRAC suositteli, että folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti folkodiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisesti.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat folkodiinia sisältävistä lääkevalmisteista saadut tiedot ensisijaisen perianesteettisen anafylaktisen reaktion riskistä neuromuskulaaristen salpaajien yhteydessä kirjallisesti ja suullisesti. Tähän sisältyivät havaintotutkimusten (myös ALPHO-tutkimuksen) tulokset, kirjallisuustiedot, markkinoille tulon jälkeiset tapausraportit sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset ja sidosryhmien toimittamat tiedot.
- PRAC katsoi, että arvioidut tiedot vahvistavat folkodiinin käytön ja neuromuskulaaristen salpaajien anafylaktisen reaktion riskin välisen yhteyden, joka on ennakoimaton ja mahdollisesti hengenvaarallinen tilanne.
- Folkodiinilla hoidetuilla potilailla ei havaittu erityispiirteitä neuromuskulaaristen salpaajien aiheuttamissa perianesteettisissa anafylaktisissa reaktioissa, minkä vuoksi riskin katsotaan kohdistuvan kaikkiin tällaisiin potilaisiin. PRAC ei voinut myöskään yksilöidä riskin pienentämistoimia, jotka vähentäisivät tehokkaasti neuromuskulaarisiin salpaajiin liittyvän anafylaktisen reaktion riskiä potilailla, joita on hoidettu folkodiinia sisältävillä lääkevalmisteilla.
- Siksi PRAC katsoi, että neuromuskulaarisiin salpaajiin anestesiassa liittyvän anafylaktisen reaktion riski on suurempi kuin folkodiinin hyöty kuivan yskän hoidossa, mikä on akuuttina eikä vakavana pidettävä oireellinen käyttöaihe.
- PRAC ei voinut myöskään yksilöidä ehtoja, joiden täyttyminen osoittaisi folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen määritellyssä potilasryhmässä.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa, ja se on peruutettava.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Kokonaispäätelmä

CMDh katsoo siten, että folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Näin ollen CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, että folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.