

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

Kysymyksiä ja vastauksia folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien arvioinnista

Muutetun direktiivin 2001/83/EY artiklan 31 mukaisen arviointimenettelyn tulokset

Euroopan lääkevirasto on saanut folkodiinin turvallisuutta ja tehokkuutta koskevan arvioinnin päätökseen. Syynä arvioinnin tekemiseen oli huolenaihe siitä, että folkodiinin käyttö voisi lisätä riskiä anafylaktiseen (vakavan allergisen) reaktioon leikkauksissa käytettäville neuromuskulaarisille salpaajille (NMBA). Lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että näyttö riskistä oli heikko ja että folkodiinin hyöty on edelleen sen riskejä suurempi. Näin ollen se suositteli, että folkodiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat pidetään voimassa koko Euroopan unionissa.

Mitä folkodiini on?

Folkodiini on opioidilääke, jota käytetään ei-produktiivisen (kuivan) yskän hoitoon lapsilla ja aikuisilla. Se vaikuttaa suoraan aivoissa, missä se vaimentaa yskimisrefleksiä vaimentamalla hermosignaaleja, jotka kulkevat yskimisessä käytettäviin lihaksiin.

Folkodiinia on käytetty yskänärsytyksen lievittäjänä 1950-luvulta lähtien. Folkodiinia sisältäviä lääkevalmisteita on hyväksytty tällä hetkellä EU-maista Belgiassa, Ranskassa, Irlannissa, Liettuassa, Luxemburgissa, Maltalla, Sloveniassa, Espanjassa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa, joko resepti- tai käsikauppalääkkeinä. Valmisteita on saatavana siirappeina, oraaliliuoksina, peräpuikkoina, tabletteina ja kapseleina eri kauppanimillä sekä geneerisinä valmisteina.

Miksi folkodiinia arvioitiin?

Tätä arviointia tehtäessä folkodiinia sisältävät lääkkeet oli vedetty markkinoilta Ruotsissa (1980-luvulla) ja Norjassa (vuonna 2007). Vuonna 2009 julkaistiin tutkimus, jonka mukaan näissä maissa folkodiinin käytön vähenemisellä oli yhteys sellaisten ilmoitusten vähenemiseen, jotka koskivat anafylaktisia reaktioita NMBA:ille. NMBA:ita käytetään sairaaloiden hätätoimenpiteissä vähentämään lihasten spontaania liikkumista leikkauksen aikana. Samojen kirjoittajien julkaisut 2010 ja 2011 tukivat hypoteesia, jonka mukaan folkodiinin käyttö saattaa lisätä potilaiden todennäköisyyttä saada anafylaktinen reaktio, jos he altistuvat NMBA:ille. Lisäksi Ranskassa spontaaneista ilmoituksista saadut

tiedot viittasivat siihen, että folkodiinin käytön lisääntyessä 9 %:lla anafylaktisissa reaktioissa NMBA:ille tapahtui 25 %:n nousu.

Tämän vuoksi Ranskan lääkevirasto muutti nämä lääkevalmisteet käsikauppalääkkeistä kokonaan reseptilääkkeiksi, ja pyysi CHMP:tä suorittamaan kokonaisvaltaisen arvioinnin folkodiinin riski-hyötysuhteesta sekä antamaan lausunnon siitä, pitäisikö folkodiinia sisältävien valmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, peruuttaa toistaiseksi tai peruuttaa kokonaan EU:ssa.

Mitä tietoja lääkevalmistekomitea arvioi?

CHMP arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot folkodiinin vaikutuksista yskänärsytyksen lievittäjänä. Turvallisuutta arvioidakseen komitea kävi läpi prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset, markkinoille tulon jälkeiset tiedot, epidemiologiset tutkimukset ja kirjallisuudessa julkaistun aineiston. Ryhmä immunologian ja anestesilogian asiantuntijoita kutsuttiin myös koolle neuvoa antamaan.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Folkodiinin hyödyn osalta CHMP katsoi, että opioidien teho ei-produktiivisen yskän hallinnassa on näytetty toteen laajalla aineistolla ja että folkodiini on ollut käytössä useita vuosikymmeniä. Mitä folkodiinin turvallisuuteen tulee, useimmat folkodiinin käytöstä raportoidut haittavaikutukset ovat yleisesti opioidilääkkeillä havaittuja vaikutuksia.

Hypoteesi folkodiinin käytön laukaisemista anafylaktisista reaktioista NMBA:ille perustuu siihen, että elimistö muodostaisi vasta-aineita folkodiinille, mikä sitten laukaisisi reaktiot NMBA:ita vastaan (ristiin herkistyminen). CHMP katsoi, että vaikka tämä biologisesti onkin mahdollista, saatavilla oleva näyttö on heikkoa eikä tieto kokonaisuudessaan ole yhdenmukaista. Komitea huomioi, että Ruotsissa ja Norjassa tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin NMBA:ien käyttöön liittyvien haittareaktioiden raportointimäärien muutoksia näiden lääkkeiden markkinoilta vetämisen jälkeen mutta katsoi, että vakuuttavaa syy-yhteyttä folkodiinin käyttöön ei osoitettu. Ristiin herkistymistä on havaittu myös maissa, joissa folkodiinia ei ole ollut markkinoilla, mikä viittaa siihen, että muutkin aineet saattavat laukaista ristiin herkistymisen ja että havaitut muutokset raporttien määrissä voivat selittyä muilla seikoilla. Näin ollen CHMP päätyi siihen tulokseen, että olemassa oleva näyttö ei tue sellaista johtopäätöstä, että folkodiinia sisältävät lääkkeet olisivat riski anafylaktisten reaktioiden syntymiselle NMBA:ita käytettäessä. Komitea suositteli kuitenkin, että suoritettaisiin uusi markkinoille tulon jälkeinen tutkimus, jossa tutkittaisiin mahdollista yhteyttä folkodiinin ja NMBA:ien aiheuttamien anafylaktisten reaktioiden välillä.

Lääkevalmistekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen arvioinnin ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella, että folkodiinia sisältävien lääkkeiden hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat ja suositteli, että näiden lääkevalmisteiden myyntiluvat pidettäisiin voimassa.

Mitä suosituksia potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille annettiin?

- Potilaita ja terveydenhuollon ammattilaisia muistutetaan siitä, että folkodiinin hyöty on edelleen sen riskejä suurempi ei-produktiivisen yskän hoidossa. Uusia folkodiinin käyttöön liittyviä riskejä ei ole havaittu.
- Folkodiinia sisältäviä lääkkeitä ottavat potilaat voivat jatkaa lääkkeiden ottamista, ja jos heillä on hoitoa koskevia kysymyksiä, he voivat ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Euroopan komissio teki asiasta päätöksen 17 helmikuuta 2012.