

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Folkodin är en morfinanalkaloid som är ett derivat av morfin och har en 2-morfolinoetylgrupp i 3-positionen. Det är en opiat som verkar direkt på medulla oblongata, centrala nervsystemets (CNS) hostcentrum, och används för behandling av hosta och förkylningssymtom hos barn och vuxna.

Folkodin har använts som hostdämpande medel sedan 1950-talet. Inom Europeiska unionen (EU) är folkodin-innehållande läkemedel för närvarande godkända i sju av EU:s medlemsstater: Belgien, Frankrike, Irland, Kroatien, Litauen, Luxemburg och Slovenien. Folkodin-innehållande läkemedel finns också i Nordirland. Folkodin-innehållande läkemedel marknadsförs i EU:s medlemsstater för symptomatisk behandling av akut torr, icke-produktiv hosta hos vuxna och barn. Åldersgränsen för användning hos barn varierar mellan de godkända läkemedlen, där 30 månader är den lägsta godkända åldersgränsen. Folkodin-innehållande läkemedel finns både för receptbelagd och receptfri användning. Receptfria läkemedel har en begränsad användningstid på upp till flera dagar. Efter denna tid ska medicinsk rådgivning sökas, vilket är i linje med de allmänna riktlinjerna för receptfria läkemedel. En grov uppskattning av den kumulativa exponeringen för alla läkemedel i samtliga EU-länder sammantaget är cirka 1 025 437 089 patientår. Exponeringen är högst i Frankrike, där den kumulativa exponeringen är cirka 1 022 141 456 patientår.

År 2011 inledde ANSM ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 angående en potentiell risk för IgE-sensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel, t.ex. atracurium, cisatracurium, mivakurium, pankuron, rokuronium, suxameton och vekuronium, vid användning av folkodin. Hänskjutningen inleddes efter publiceringen av litteratordata som tyder på ett samband mellan intag av folkodin och korsensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel som leder till anafylaktiska reaktioner under anestesi. De publicerade uppgifterna gällde främst Norge och Sverige, där folkodin inte längre salufördes. I Frankrike tydde data från spontan rapportering på en 25-procentig ökning av antalet anafylaktiska chocker för neuromuskulärt blockerande medel under perioden 2008/2009 jämfört med perioden 2003/2004. Detta sammanföll med en 9-procentig ökning av intaget av folkodin-innehållande läkemedel i Frankrike mellan de två perioderna. Till följd av detta ändrade ANSM förskrivningsstatusen för folkodin-innehållande läkemedel till receptbelagd och utlöste en hänskjutning enligt artikel 31.

Efter en grundlig granskning av tillgängliga data under hänskjutningsförfarandet 2011 fastställde kommittén för humanläkemedel (CHMP) att bevisen för ett samband mellan användning av folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel var baserade på indicier, inte helt konsekventa och inte stöder slutsatsen att det finns en signifikant risk för korsensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel och efterföljande utveckling av anafylaxi under kirurgi. CHMP drog dock även slutsatsen att möjligheten att det finns ett samband mellan användning av folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel behöver undersökas närmare. Som ett resultat av denna hänskjutning bestämdes det att en säkerhetsstudie skulle utföras efter det att läkemedlet godkännts (PASS-studie).

Under tiden publicerade under 2021 ett australiskt team (Sadleir et al. 2021) resultaten från en monocentrisk studie utförd i västra Australien som jämförde en grupp patienter med anafylaxi mot neuromuskulärt blockerande medel (rokuronium och vekuronium) med en grupp patienter som hade anafylaxi mot cefazolin. Resultaten betonade övervikt som en riskfaktor för anafylaxi mot neuromuskulärt blockerande medel och visade att intag av folkodin var förknippat med en högst signifikant risk för anafylaxi mot muskelavslappnande neuromuskulärt blockerande medel. Denna studie utvärderades under den enda bedömningen av folkodin enligt den periodiska säkerhetsrapporten (PSUSA), som slutfördes 2022 (PSUSA/00002396/202105). Trots de olika anestesi metoderna och att resultaten från den australiska studien av denna anledning inte kunde helt extrapoleras till EU, fann PRAC därför att det inte gick att utesluta ett orsakssamband mellan folkodin och korsreaktivitet mot neuromuskulärt blockerande medel. I väntan på resultaten från ALPHO-studien

rekommenderade PRAC att produktinformationen till alla folkodin-innehållande läkemedel (inklusive fasta doskombinationer) bör uppdateras för att varna patienter och hälso- och sjukvårdspersonal om att korsreaktivitet som leder till allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi) har rapporterats mellan folkodin och neuromuskulärt blockerande medel.

De preliminära resultaten från ALPHO-studien, den föreskrivna säkerhetsstudien efter godkännande för försäljning som bedömde risken för anafylaxi mot neuromuskulärt blockerande medel efter användning av folkodin som ett villkor för godkännandena för försäljning av folkodin-innehållande läkemedel efter den tidigare hänskjutningen 2011, mottogs av den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) den 30 juni 2022. Studieresultaten visade på ett statistiskt signifikant samband mellan exponering för folkodin och risken för perianestetisk anafylaktisk reaktion relaterad till neuromuskulärt blockerande medel.

Baserat på dessa nya data, som överensstämmer med den australiska studien från Sadleir et al, beaktade ANSM hypotesen att intag av folkodin sannolikt är förknippat med en risk för oförutsägbar perianestetisk anafylaktisk reaktion relaterad till neuromuskulärt blockerande medel, vilket bekräftas. Även om den australiska studien har visat att intag av folkodin kan vara en riskfaktor för anafylaxi mot neuromuskulärt blockerande medel, kunde resultaten av denna monocentriska studie inte helt extrapoleras till EU på grund av olika anestesi-metoder. ALPHO-studien infördes efter hänskjutningen 2011 som ett villkor för godkännandet för försäljning i EU och gav mer robusta resultat enligt metoden (multicentrisk studie som utfördes i EU på ett betydande antal patienter).

Mot bakgrund av de nya uppgifterna från PASS, med hänsyn till hur allvarlig och oförutsägbar denna risk är och att folkodin-innehållande läkemedel används för att behandla icke-livshotande funktionella symtom (icke-produktiv hosta), ansåg ANSM att nytta-riskförhållandet för folkodin-innehållande läkemedel inte längre var gynnsamt och övervägde att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av dessa läkemedel i Frankrike.

Den 19 augusti 2022 inledde den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) ett brådskande unionsförfarande i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG och bad PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för folkodin-innehållande läkemedel och utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 1 december 2022, vilken sedan behandlades av CMD(h) (samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

De samlade tillgängliga uppgifterna tyder på att effekten av folkodin-innehållande läkemedel vid symptomatisk behandling av icke-produktiv hosta anses vara fastställd med tanke på godkännandena för försäljning av dessa läkemedel liksom slutsatserna om effekt i den tidigare CHMP-hänskjutningen 2011. Inga nya effektdata har blivit tillgängliga sedan den tidigare nämnda hänskjutningen. Vad gäller folkodins totala säkerhetsprofil tillhör de flesta av biverkningarna gastrointestinala och psykiatriska störningar, på liknande sätt som för andra opioider. Under årens lopp gav dock fallrapporter och resultat från studier upphov till farhågor om att patienter som behandlas med folkodin kan riskera att utveckla allergiska reaktioner och till och med anafylaktiska reaktioner mot andra ämnen, i synnerhet allergener med en kvartär ammoniumjon, t.ex. neuromuskulärt blockerande medel.

Vad gäller denna risk genomförde CHMP 2011 en granskning och fann att bevisen för ett samband mellan folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel är baserade på indicier och inte helt konsekventa. CHMP drog dock slutsatsen att möjligheten till ett samband mellan användning av folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel behöver

undersökas närmare. Som ett resultat av hänskjutningen förelades utförandet av en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkännts (PASS). Resultaten av denna studie, som kallas ALPHO, blev tillgängliga 2022 och bedömdes noggrant i den aktuella säkerhetsgranskningen. Resultaten från ALPHO-studien visade på ett statistiskt signifikant samband mellan användning av folkodin under de 12 månader som föregick anestesi och risken för perianestetisk anafylaktisk reaktion relaterad till neuromuskulärt blockerande medel (OR justerad=4,2 95-procentigt KI [2,5; 6,9]). Trots vissa identifierade studiebegränsningar visar uppgifterna från denna studie att det finns ett samband mellan risken för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel och tidigare användning av folkodin som inte kan vederläggas av andra effekter eller systematiska fel. Fynden från ALPHO-studien bidrar dessutom till de samlade beläggen från litteraturrapporter och tidigare epidemiologiska studier om att folkodin är en viktig riskfaktor för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel. Baserat på de samlade beläggen anser PRAC därför att ett orsakssamband mellan folkodinanvändning och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel anses vara tillräckligt fastställt.

Det ska också betonas att trots det låga antalet dokumenterade fall av anafylaxi specifikt mot folkodin är perioperativ anafylaxi (inklusive anafylaxi mot neuromuskulärt blockerande medel) ett allvarligt och livshotande medicinskt tillstånd som är sällsynt (1/10 000 anestesiförfaranden) men med relativt hög dödlighet (4–6 procent). Därför ska alla tillgängliga åtgärder vidtas för att minska incidensen. Såsom diskuteras i avsnitt 2.2.4 noteras det att ett bredare spektrum av medel kan inducera korsensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel och orsaka anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel. I ALPHO-studien var exponeringen för sådana medel en störfaktor för risken. Emellertid kanske det inte är möjligt att identifiera eller helt förhindra eller minimera exponeringen för dessa medel, t.ex. yrkesmässig exponering för kvartära ammoniumjoner. Baserat på de granskade beläggen identifieras folkodin som en riskfaktor för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel oavsett andra riskfaktorer. Viktigt är att epidemiologiska studier visar att antalet fall av perioperativ anafylaxi minskat signifikant sedan folkodin-innehållande läkemedel togs bort från marknaden. Detta stöds av en studie i Norge, där den norska populationen sex år efter tillbakadragandet av folkodin-innehållande läkemedel från den norska marknaden blev betydligt mindre IgE-sensibiliserad och kliniskt mer tolerant mot neuromuskulärt blockerande medel (De Pater, 2017). Dessa resultat visar på den möjliga effekten av att agera utifrån användningen av folkodin.

I samband med förfarandet och mot bakgrund av de belägg som granskats och noterats ovan, diskuterade PRAC potentiella åtgärder som skulle minimera risken för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel till en godtagbar nivå, t.ex. begränsning av indikationen, uppdateringar av produktinformationen, ändring till receptbelagt läkemedel, patientvarningskort och spridning av direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev). Totalt sett anser PRAC att åtgärderna för riskminimering inte är lämpliga och effektiva när det gäller att minska risken för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel hos patienter som tidigare behandlats med folkodin till en godtagbar nivå. I allmänhet skulle de undersökta riskhanteringsåtgärderna öka hälso- och sjukvårdspersonalens och patienternas medvetenhet om den befintliga risken (t.ex. ändringar i produktresumén, DHPC, patientvarningskort) eller minska antalet patienter som använder folkodin (t.ex. begränsning av indikationen eller ändring av rättslig status). Dessa åtgärder skulle dock inte minimera risken för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel för enskilda patienter som exponeras för folkodin. Beslutet att använda ett neuromuskulärt blockerande medel under anestesi bygger dessutom på klinisk nödvändighet och kan inte undvikas i någon subpopulation, oavsett tidigare användning av folkodin. Patienter som exponerats för folkodin skulle därför fortfarande löpa risk för att få anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel, som betraktas som allvarlig, oförutsägbar och livshotande. PRAC kunde heller inte identifiera några åtgärder som skulle göra det möjligt för hälso- och sjukvårdspersonal att identifiera vilka patienter som behandlas med folkodin som kommer att utveckla korsensibilisering och reaktioner på neuromuskulärt blockerande

medel. Vidare kunde inte PRAC identifiera något eller några villkor som, om de uppfylldes, skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter i en definierad patientpopulation. Slutligen noterade PRAC att det i EU:s medlemsstater finns andra behandlingsalternativ för icke-produktiv torrhosta, t.ex. kodein, etylmorfin, dextrometorfan, butamirat med flera.

PRAC drog därför slutsatsen att risken för perianestetisk anafylaktisk reaktion relaterad till neuromuskulärt blockerande medel är större än nyttan med folkodin-innehållande läkemedel vid behandling av icke-produktiv hosta, en symtomatisk indikation som betraktas som akut och inte allvarlig.

PRAC rekommenderade därför återkallande av godkännandena för försäljning av folkodin-innehållande läkemedel.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för folkodin-innehållande läkemedel.
- PRAC granskade skriftligen och genom en muntlig förklaring de sammantagna tillgängliga uppgifterna för folkodin-innehållande läkemedel vad gäller risken för perianestetiska anafylaktiska reaktioner relaterade till neuromuskulärt blockerande medel. I detta ingick resultaten av observationsstudier (däribland ALPHO-studien), litteraturdata, fallrapporter efter godkännande för försäljning samt svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning och inlagor från intressenterna.
- PRAC fann att de granskade uppgifterna bekräftar ett samband mellan användningen av folkodin och risken för perianestetiska anafylaktiska reaktioner mot neuromuskulärt blockerande medel, en oförutsägbart och potentiellt livshotande situation.
- Inga särskilda egenskaper för en perianestetisk anafylaktisk reaktion mot neuromuskulärt blockerande medel kunde identifieras hos patienter som har behandlats med folkodin, varför alla dessa patienter anses vara i riskzonen. Dessutom kunde inte PRAC identifiera några åtgärder för riskminimering som effektivt skulle minska risken för perianestetisk anafylaktiska reaktioner relaterade till neuromuskulärt blockerande medel hos patienter som behandlats med folkodin-innehållande läkemedel.
- PRAC drog därför slutsatsen att risken för perianestetisk anafylaktisk reaktion relaterad till neuromuskulärt blockerande medel är större än nyttan med folkodin vid behandling av icke-produktiv hosta, en symtomatisk indikation som betraktas som akut och inte allvarlig.
- Vidare kunde inte PRAC identifiera några villkor som, om de uppfylls, skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för folkodin-innehållande läkemedel i en definierad patientpopulation.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för folkodin-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt och att godkännandena för försäljning bör återkallas.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsats

Som en följd av detta anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för folkodin-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CMD(h) att godkännandena för försäljning för folkodin-innehållande läkemedel bör återkallas.