

## **II LISA**

### **TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA PIKENDAMATA JÄTMISE ALUSED**

## Teaduslikud järeldused

### *Ethirfini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte*

#### 1. Sissejuhatus

Ethypharm esitas taotluse Ethirfini ja sarnaste nimetuste (20 mg, 60 mg, 120 mg ja 200 mg) müügiloa pikendamiseks vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu.

Taotlus esitati viiteliikmesriigile Taanile ja asjaomastele liikmesriikidele Saksamaale, Iirimaale, Itaaliale ja Ühendkuningriigile.

Hindamise käigus tõstatasid Saksamaa ja Ühendkuningriik olulised ohutusküsimused, mille tõttu tehti muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 1 kohane esildis inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale.

Et koordineerimisrühma menetlusega kokkulepet ei saavutatud, tehti esildis inimravimite komiteele.

30. oktoobril 2009 tegi Taani muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt inimravimite komiteele vahekohtumenetluse esildise. Saksamaa ja Ühendkuningriik tõstatasid küsimuse võimalikust raskest riskist rahvatervisele toimeainet modifitseeritud vabastava ravimi lahustuvusprofiili tõttu, mille kohaselt vabaneb kokkupuutel 20% alkoholiga 30 minuti jooksul toimeainest kuni 80%.

Inimravimite komitee arutas küsimust ja võttis 2010. aasta juulis vastu arvamuse, mis soovitas müügiloa pikendamist ravimi ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks kindlasti vajalikel tingimustel. Pärast Euroopa Komisjoni taotlust arutas inimravimite komitee 2010. aasta septembris veel kord ravimi jaoks varem vastuvõetud soovitus, võttes arvesse kasulikkuse ja riski suhet ning muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 24 lõike 2 nõudeid.

#### 2. Kvaliteediaspektid

Toimeaine modifitseeritud vabastamine on keerukas annustamisviis, kus toimeaine vabaneb kindlal viisil, et saavutada soovitud efektiivsus- ja ohutusprofiili. Kui toimeainet modifitseeritud vabastavat süsteemi mõjutab väline tegur või aine (nt alkohol), on siiski võimalik, et suur toimeainekogus vabaneb lühikese aja jooksul, nii et see meenutab toimeainet kohe vabastavat ravimvormi. Sellist toimet nimetatakse annuse äkiliseks vabanemiseks.

Kõnealuse ravimi korral tagab toimeaine prolungeeritud vabastavad omadused õhuke polümeerkate. See koosneb polümetakrülaadi derivaadist, mis on plastifitseeritud trietüültsitraadiga (TEC), millele on lisatud talki ja hüdrofoobset kolloidset ränidioksiidi.

Polümetakrülaad on polümeer, mis moodustab töötlemisel pideva kile. Kile toimib membraanina, mis reguleerib toimeaine difusiooni. Polümetakrülaadi preparaat seguneb vee ja etanooliga.

Trietüültsitraat toimib plastifikaatorina. Trietüültsitraat on vesilahustuv ja seguneb etanooliga.

Lahustumisprofiili määramiseks on kasutatud ainult 200 mg kapslit. Seda tugevust peetakse muude tugevuste (20, 60 ja 120 mg) suhtes esinduslikuks, sest kõik tugevused on annusega proportsionaalsed ja nende tootmiseks on kasutatud samu mikrograanuleid. Lahustumiskatse tehti rutiinsel meetodil, kus kasutati 100 p/min pöörlevat labasegurit ja 1000 ml vedelikku. Lahustumiskatse vedelikuks oli vesi, millele oli lisatud Euroopa Ravimiameti kvaliteedi töörühma teabedokumendi *Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products* järgi 5%, 10% ja 20% etanooli. Lahustumist hinnati 8 tunni jooksul. Näidati, et lahustumine oli kiirem, kui lahustumiskeskonnas oli etanooli kontsentratsioon suurem. Nõuetele mittevastavad tulemused saadi pärast 0,25 tundi 20% alkoholisis, 0,5 tundi 10% alkoholisis ja 2 tundi 5% alkoholisis.

Lahustumiskatsete tulemused näitavad, et ravimvorm on Euroopa Farmakopöa järgi toimeainet tavapäraselt vabastavate ravimite piirides (45 minuti jooksul lahustub vähemalt 75% toimeainest) ja seetõttu on vabanemine ettenähtust tunduvalt teistsugune, põhjustades toimeainest enamiku kontrollimatu kiire vabastamise.

### 3. Kliinilised aspektid

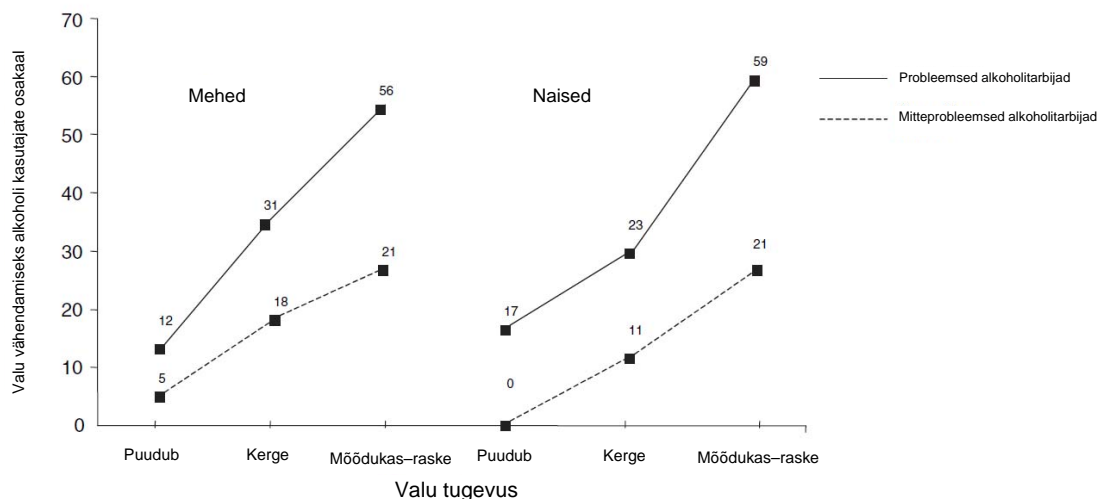
Alkoholi toime uurimiseks ravimi imendumisele ei ole tehtud *in vivo* uuringuid.

Ethirfini ja sarnaste nimetuste korral ei ole teatatud kõrvalnähtudest, mis võivad olla seotud alkoholi samaaegse tarvitamisega.

Märgitakse, et ravimi tarvitamine alkoholiga samal ajal on konkreetselt vastunäidustatud. Alkoholi kasutamine on kroonilise valu all kannatavate patsientide seas siiski sage, sest alkohol vähendab valuaistingut. Teaduskirjanduses viidatakse alkoholitarbimisele kui valuga seotud stressiga toimetuleku ühele mehhanismile..

Sellele võib kaalu juurde anda asjaolu, et paljudel kroonilise valuga patsientidel on ka depressioon.. Samaaegne depressioon ja valu võivad koos avaldada suuremat mõju kui kumbki eraldi; samuti seostatakse valuga patsientidel depressiooni korral valutavate kohtade arvu suurenemist, intensiivsemat valu, kauem kestvat valu ja suuremat tõenäosust, et valu allub ravile halvasti (Bair, J. et al., *Psychosom Med.* 2008 October; 70(8): 890-897).

Brennan *et al.* uurisid seost valu ja alkoholitarbimise vahel kohortuuringus, kus osales 401 mitmesuguste alkoholitarbimise harjumustega eakat (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777–86). Uuringus osalesid nii probleemset kui ka mitteprobleemset alkoholitarbijaid. Nii probleemset kui ka mitteprobleemset alkoholitarbijaid teatasid, et kasutavad alkoholi valuga toimetulekuks, viimases rühmas siiski väiksemal määral (vt joonis 1). Enne uuringut esinenud valu tugevuse järgi võis prognoosida alkoholitarbimist 3-aastase jälgimisperioodi jooksul.



Joonis 1. Alkoholi tarvitamine valu leevendamiseks probleemsete ja mitteprobleemsete alkoholitarbijate seas

Allikas: Brennan *et al.* *Addiction* 2005; 100 : 777–86

Kuigi võib arvata, et patsiendid kasutavad alkoholi enda ravimiseks vähem, kui nad saavad piisavalt valuvaigisteid, nt opioide, näitavad Taani terviseuuringu (Ekholm *et al.* *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) tulemused teistsugust käitumist. Uuringus küsiti uuritavatelt nende alkoholitarbimust viimase nädala jooksul ning joomingute sageduse kohta viimase kuu jooksul (5292 vastajat). Ligikaudu 20% vastajatest teatas kroonilisest valust (> 6 kuud). Seos kroonilise valu ja alkoholi vahel on kokku võetud allolevas tabelis.

**Tabel 2.**

Mitme muutujaga logistilise regressiooni analüüsi tulemused, mis näitavad seost kroonilise valu ja alkoholarbimuse vahel

	%	OR <sup>a</sup>	95% usaldus- vahemik	<i>n</i>
<i>Suur alkoholarbimus<sup>b</sup></i>				
Kokku	14,2			5159
Krooniline valu ja opioidide kasutamine	10,8	0,71	0,39– 1,31	119
Krooniline valu ja opioidide mittekasutamine	13,5	0,91	0,74– 1,13	943
Krooniline valu puudub	14,4	1		4097
<i>Jooming vähemalt kord kuus<sup>c</sup></i>				
Kokku	48,8			5186
Krooniline valu ja opioidide kasutamine	22,3	0,36	0,22– 0,57	120
Krooniline valu ja opioidide mittekasutamine	42,5	0,87	0,74– 1,02	953
Krooniline valu puudub	50,9	1		4113
<i>Alkoholarbimine vähem kui kord kuus</i>				
Kokku	17,1			5178
Krooniline valu ja opioidide kasutamine	33,1	2,41	1,58– 3,67	120
Krooniline valu ja opioidide mittekasutamine	21,9	1,44	1,19– 1,73	951
Krooniline valu puudub	15,6	1		4107

<sup>a</sup> Kohandatud soo, vanuse ning kooli- ja kutsehariduse järgi.

<sup>b</sup> Iganädalane tarbimus: mehed > 21 annust; naised > 14 annust.

<sup>c</sup> Korraga vähemalt 5 annust.

Opioididega ravitavad patsiendid kalduvad alkoholi vähem tarbima kui patsiendid, kes opioide üldse ei kasuta. Märkimisväärne osa kroonilise valuga ja opioide tarvitavatest patsientidest on siiski suure alkoholarbimusega (10,8%) ja suurel osal esineb joominguid vähemalt kord kuus (22,3%) antud hoiatustest hoolimata.

#### 4. Kasulikkuse ja riski hindamine

Inimravimite komitee kaalus müügiloa hoidja esitatud kõiki andmeid ja tegi järgmised järeldused:

- farmakodünaamiline koostoime opioide sisaldavate ravimite ja alkoholi vahel võib tekkida ravimvormist sõltumata;
- Ethirfini lahustumisprofiili mõjutab oluliselt ka kokkupuude alkoholiga, mis põhjustab enamiku toimeaine kiire ja kontrollimatu vabanemise. Selle tõttu on ravimil märkimisväärne koostoime alkoholiga, millega kaasnevad potentsiaalselt märkimisväärsed kliinilised tagajärjed (nt respiratoorne depressioon ja surm);
- komitee leidis avaldatud teaduskirjanduse alusel, et märkimisväärne osa neid ravimeid kasutavast patsiendipopulatsioonist tarvitab alkoholi hoiatustest ja vastunäidustustest hoolimata, mille tõttu ei lahenda hetkel kasutatavad riskiminimeerimismeetmed probleemi piisavalt;

- komitee arvates ei piisa edasistest riskiminimeerimismeetmetest probleemi lahendamiseks.
- komitee järeldas seega, et patsientidel, kes kasutavad samal ajal ülalmainitud ravimeid ja alkoholi, on märkimisväärselt suurem risk raskete kõrvalnähtude tekkeks, nagu respiratoorne depressioon ja surm, ning võttis seisukoha, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavalistel kasutustingimustel positiivne.

Inimravimite komitee soovitas seetõttu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 24 lõike 2 kohaselt jätta müügiluba pikendamata.

### *Müügiloa pikendamata jätmise alused*

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi menetluse muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt tehtud esildise Ethirfini ja sarnaste nimetuste kohta;
- komitee arutas kõiki müügiloa hoidja esitatud andmeid;
- komitee märkis, et farmakodünaamiline koostoime opioide sisaldavate ravimite ja alkoholi vahel võib tekkida ravimvormist sõltumata;
- komitee arvestas, et Ethirfini ja sarnaste nimetuste lahustumisprofiili mõjutab oluliselt ka kokkupuude alkoholiga, mis põhjustab enamiku toimeaine kiire ja kontrollimatu vabanemise. Selle tõttu on ravimil märkimisväärne koostoime alkoholiga, millega kaasnevad potentsiaalselt märkimisväärsed kliinilised tagajärjed (nt respiratoorne depressioon ja surm);
- komitee leidis avaldatud teaduskirjanduse alusel, et märkimisväärne osa neid ravimeid kasutavast patsiendipopulatsioonist tarvitab alkoholi hoiatustest ja vastunäidustustest hoolimata, mille tõttu ei lahenda hetkel kasutatavad riskiminimeerimismeetmed probleemi piisavalt;
- komitee arvates ei piisa edasistest riskiminimeerimismeetmetest probleemi lahendamiseks;
- komitee järeldas seega, et patsientidel, kes kasutavad samal ajal ülalmainitud ravimeid ja alkoholi, on märkimisväärselt suurem risk raskete kõrvalnähtude tekkeks, nagu respiratoorne depressioon ja surm, ning võttis seisukoha, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavalistel kasutustingimustel positiivne.

Inimravimite komitee soovitas seetõttu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 24 lõike 2 kohaselt jätta müügiluba pikendamata.