

LIITE II

**TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYNTILUVAN UUSIMATTA
JÄTTÄMISELLE**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Ethirfinia ja muita kaupanimiä (katso liite I)

1. Johdanto

Ethypharm haki keskinäisen tunnustamismenettelyn mukaisesti Ethirfinin ja muiden kaupanimien (20 mg, 60 mg, 120 mg ja 200 mg) myyntiluvan uusimista.

Hakemus toimitettiin vertailujäsenvaltio Tanskalle ja asianomaisille jäsenvaltioille Saksalle, Irlannille, Italialle ja Yhdistyneelle kuningaskunnalle.

Arvioinnin aikana Saksa ja Yhdistynyt kuningaskunta nostivat esiin merkittäviä turvallisuutta koskevia huolenaiheita, joten asia siirrettiin hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle CMD(h) muutetun direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Koska CMD(h):ssa ei saavutettu yksimielisyyttä, asia siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Tanska teki muutetun direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti 30. lokakuuta 2009 ilmoituksen siitä, että asia on jätetty komitean ratkaistavaksi. Saksa ja Yhdistynyt kuningaskunta toivat esiin kyseisen depot-valmisteen liukenemisprofiilin aiheuttaman mahdollisen vakavan kansanterveydellisen vaaran, sillä jopa 80 prosenttia vaikuttavasta aineesta vapautuu 30 minuutissa 20-prosenttisessä alkoholissa.

Lääkevalmistekomitea käsiteli asiaa ja antoi heinäkuussa 2010 lausunnon, jossa suositeltiin myyntiluvan uusimista edellyttäen, että lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön osalta olennaisina pidetyt edellytykset täytetään. Lääkevalmistekomitea harkitsi Euroopan komission pyynnöstä syyskuussa 2010 valmisteelle aiemmin annettua suositusta uudelleen hyöty-riskisuhteen ja muutetun direktiivin 2001/83/EY 24 artiklan 2 kohdan vaatimusten valossa.

2. Laatu- ja turvallisuuskohdat

Depotvalmisteet ovat monimutkaisia annosmuotoja, joista lääkeaine vapautuu hitaasti ja kontrolloidusti, jotta saadaan haluttu tehokkuus- ja turvallisuusprofiili. Jos lääkeaineen hitaaseen vapautumiseen vaikuttaa kuitenkin jokin ulkoinen tekijä tai aine (kuten alkoholi), suuri määrä vaikuttavaa ainetta voi vapautua lyhyessä ajassa vastaavasti kuin välittömästi vapauttavista annosmuodoista. Tätä ilmiötä kutsutaan nimellä "dose dumping".

Valmisteen depot-ominaisuudet varmistetaan kalvopäällysteellä, joka on valmistettu trietyylisitraatilla (TEC) pehmitetystä polymetakrylaatin johdannaisesta, johon on lisätty talkkia ja vettä hylkivää kolloidista silikaattia.

Polymetakrylaatti on polymeeri, joka muodostaa käsiteltäessä jatkuvan kalvon. Tämä kalvo päästää vaikuttavaa ainetta diffusoitumaan läpäisevyyden perusteella. Polymetakrylaattivalmiste sekoittuu veteen ja etanoliin.

Trietyylisitraatti toimii pehmittimenä. Trietyylisitraatti on vesiliukoista ja sekoittuu etanoliin.

Liukenemisprofiilit on määritetty ainoastaan 200 mg:n kapselivahvuuksilla. Kyseisen vahvuuden katsotaan edustavan muita vahvuuksia (20, 60 ja 120 mg), sillä kaikki vahvuudet ovat suhteessa annokseen, ja ne on valmistettu samoista mikrorakeista. Liukenemiskoemenetelmänä käytettiin tavanomaista testiä, jossa sekoituslaite pyöri sadan kierroksen minuuttinopeudella ja väliainetta oli 1 000 ml. Väliaineena käytettiin vettä, johon lisättiin 5-, 10- ja 20-prosenttista etanolia, kuten EMA QWP Q&A -asiakirjassa nimeltä "Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products" on määritetty. Liukenemistä arvioitiin kahdeksan tunnin aikana. Kokeet osoittivat, että liukenemisnopeus kasvaa, kun liukenemisväliaineen

etanolipitoisuus kasvaa. Määritysten vastaisia tuloksia saatiin 0,25 tunnin kuluttua, kun alkoholipitoisuus oli 20 prosenttia, 0,5 tunnin kuluttua, kun alkoholipitoisuus oli 10 prosenttia, ja 2 tunnin kuluttua, kun alkoholipitoisuus oli 5 prosenttia.

Liukenemiskokeen tulokset osoittavat, että lääkekuoto on Euroopan farmakopeassa tavanomaisesti liukeneville valmisteille asetetuissa rajoissa (NLT 75 prosenttia liuennutta vaikuttavaa ainetta 45 minuutissa). Sille tapahtuu merkittävää vaihtelua, jolloin suurin osa vaikuttavasta aineesta vapautuu kontrolloimattomasti ja nopeasti.

3. Kliiniset näkökohdat

Alkoholin vaikutusta valmisteiden imeytymiseen ei ole tutkittu *in vivo* -tutkimuksissa.

Ethirfinin ja muiden kaupanimien osalta ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, joiden epäillään liittyvän alkoholin samanaikaiseen käyttöön.

Merkille pantiin, että alkoholin samanaikainen nauttiminen on jo mainittu valmisteiden nimienomaisena vasta-aiheena. Alkoholin käyttö on kuitenkin yleistä kroonisten kipupotilaiden keskuudessa, sillä alkoholi lievittää kivun kokemusta. Tieteellisessä kirjallisuudessa alkoholin nauttimisesta puhutaan usein keinona alentaa kipuun liittyvää stressiä.

Tilannetta saattaa pahentaa entisestään se, että monet krooniset kipupotilaat kärsivät myös masennuksesta. Masennuksen ja kivun yhteisvaikutus on paljon suurempi kuin kummankaan yksinään, ja kipupotilailla masennukseen liittyy kipukohtien lisääntyminen, kivun koveneminen, kivun keston piteneminen ja heikon hoitovasteen todennäköisyyden kasvaminen (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890–897).

Brennan ja kumppanit arvioivat kivun ja juomisen välistä suhdetta kohortissa, johon kuului 401 iäkstä potilasta, joiden juomatavat vaihtelivat (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777–86). Kohorttiin kuului sekä ongelma- että kohtuukäyttäjiä. Kumpatkin ryhmät ilmoittivat käyttävänsä alkoholia kivunhallintaan, joskin jälkimmäisessä ryhmässä alkoholin käyttö oli vähemmän runsasta (katso kuva 1). Kivun määrä lähtötilanteessa ennakoiti olennaisesti alkoholin kulutusta 3 vuoden seurantaajan aikana.

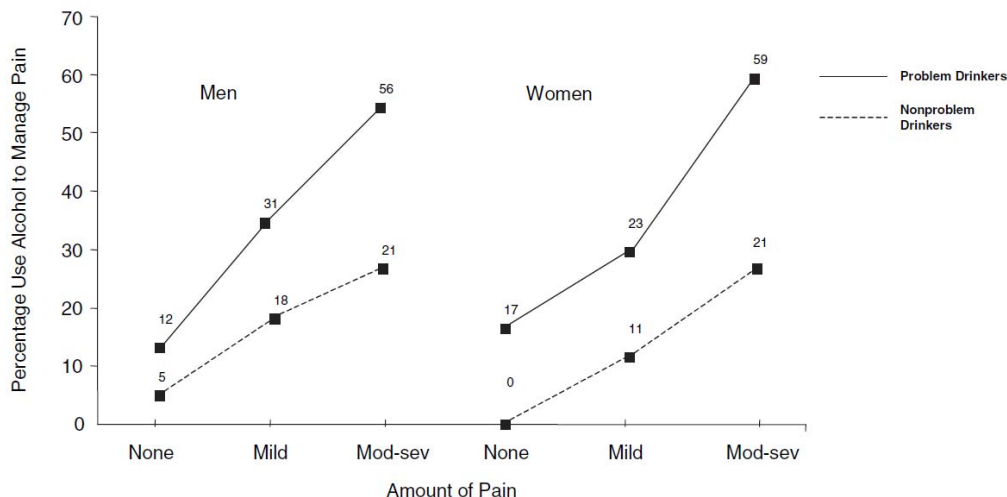


Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	Kuva I Alkoholin käyttö kivunhallintaan ongelma- ja kohtuukäyttäjien parissa
Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Alkoholia kivunhallintaan käyttävien määrä (%)
Men	Miehet
Women	Naiset
Problem drinkers	Ongelmakäyttäjät

Nonproblem drinkers	Kohtuukäyttäjät
None	Ei kipua
Mild	Lievä
Mod sev	Kohtalainen/kova
None	Ei kipua
Amount of Pain	Kivun määrä

Lähde: Brennan et al., Addiction 2005; 100: 777–86

Vaikka voidaan väittää, että itselääkityksenä käytettävän alkoholin määrä voi laskea, jos potilas saa riittävästi kipulääkitystä, kuten opioideja, äskettäin julkaistun tanskalaisen terveystutkimuksen (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606–12) tulokset paljastavat erilaisen käyttäytymismallin. Kyseisen tutkimuksen osallistujilta (5 292 vastaajaa) kysyttiin edeltävällä viikolla nautittujen alkoholiannosten määrää sekä humalajuomiskertojen määrää edellisen kuukauden aikana. Noin 20 prosenttia vastaajista ilmoitti kärsivänsä kroonisesta (yli kuusi kuukautta kestäneestä) kivusta. Kroonisen kivun ja alkoholin käytön välistä suhdetta kuvataan seuraavassa taulukossa.

Taulukko 2

Logististen monimuuttujaregressioanalyysien tulokset, jotka osoittavat kroonisen kivun ja alkoholinkäytön välisen yhteyden.

	%	OR ^a	95 % CI	η
<i>Suuri alkoholinkulutus^b</i>				
Yhteensä	14,2			5159
Krooninen kipu ja opioidien käyttö	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Krooninen kipu, ei opioidien käyttöä	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Ei kroonista kipua	14,4	1		4097
<i>Humalajuomista edellisen kuukauden aikana^c</i>				
Yhteensä	48,8			5186
Krooninen kipu ja opioidien käyttö	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Krooninen kipu, ei opioidien käyttöä	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Ei kroonista kipua	50,9	1		4113
<i>Alkoholin nauttiminen harvemmin kuin kerran kuukaudessa</i>				
Yhteensä	17,1			5178
Krooninen kipu ja opioidien käyttö	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Krooninen kipu, ei opioidien käyttöä	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Ei kroonista kipua	15,6	1		4107

^a Mukautettu sukupuolen, iän ja kouluopetuksen sekä ammatillisen koulutuksen mukaan.

^b Viikkokulutus: miehet >21 annosta, naiset >14 annosta.

^c Vähintään viisi annosta kerralla

Opioidihoitoa saavat potilaat käyttävät yleensä vähemmän alkoholia kuin potilaat, jotka eivät käytä opioideja lainkaan. Silti merkittävä osa kroonisesta kivusta kärsivistä potilaista, jotka käyttävät opioideja, ilmoittaa käyttävänsä alkoholia runsaasti (10,8 prosenttia) ja juovansa humalahakuisesti vähintään kerran kuussa (22,3 prosenttia) voimassa olevista varoituksista huolimatta.

4. Hyötyjen ja riskien arviointi

Kun kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot otetaan huomioon, lääkevalmistekomitea katsoi seuraavaa:

- opioidivalmisteiden ja alkoholin välillä voi olla farmakodynaamista yhteisvaikutusta lääkemuotoon katsomatta
- alkoholi vaikuttaa lisäksi merkittävästi Ethirfinin liukenemisprofiiliin, jolloin suurin osa vaikuttavasta aineesta vapautuu kontrolloimattomasti ja nopeasti, joten näiden valmisteiden ja alkoholin välillä on merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka voivat olla kliinisesti merkittäviä (esim. hengityslama ja kuolema)
- julkaistun kirjallisuuden nojalla merkittävä osa näitä valmisteita käyttävistä potilaista ei pidättäydy alkoholin käytöstä voimassa olevista varoituksista ja haittavaikutuksista huolimatta, joten nykyiset riskien pienentämiseen tähtäävät toimet eivät riitä poistamaan huolenaihetta
- komitea katsoo myös, että riskiä vähentävät lisätoimet eivät riitä poistamaan huolenaihetta
- niinpä komitean kanta oli, että potilailla, jotka altistuvat edellä mainittujen valmisteiden ja alkoholin samanaikaiselle käytölle, on merkittävästi suurentunut riski kokea vakavia haittavaikutuksia, kuten hengityslama ja kuolema, joten valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole tavanomaisesti käytettynä myönteinen.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan uusimisen epäämistä muutetun direktiivin 2001/83/EY 24 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

Perusteet myyntiluvan uusimatta jättämiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista menettelyä Ethirfinin ja muiden kauppanimien osalta
- komitea käsitteli kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
- komitea pani merkille, että opioidivalmisteiden ja alkoholin välillä voi olla farmakodynaamista yhteisvaikutusta lääkemuotoon katsomatta
- komitea katsoi, että alkoholi vaikuttaa merkittävästi Ethirfinin ja muiden kauppanimien liukenemisprofiiliin, jolloin suurin osa vaikuttavasta aineesta vapautuu kontrolloimattomasti ja nopeasti, joten näiden valmisteiden ja alkoholin välillä on merkittäviä yhteisvaikutuksia, jotka voivat olla kliinisesti merkittäviä (esim. hengityslama ja kuolema)
- komitea katsoi julkaistun kirjallisuuden nojalla, että merkittävä osa näitä valmisteita käyttävistä potilaista ei pidättäydy alkoholin käytöstä voimassa olevista varoituksista ja haittavaikutuksista huolimatta, joten nykyiset riskien pienentämiseen tähtäävät toimet eivät riitä poistamaan huolenaihetta
- komitea katsoo myös, että riskiä vähentävät lisätoimet eivät riitä poistamaan huolenaihetta
- niinpä komitean kanta oli, että potilailla, jotka altistuvat edellä mainittujen valmisteiden ja alkoholin samanaikaiselle käytölle, on merkittävästi suurentunut riski saada vakavia haittavaikutuksia, kuten hengityslama ja kuolema, joten valmisteen hyöty-riskisuhde ei ole tavanomaisesti käytettynä myönteinen

Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan uusimisen epäämistä muutetun direktiivin 2001/83/EY 24 artiklan 2 kohdan mukaisesti.