

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS NEATNAUJINTI RINKODAROS TEISĖS

Mokslinės išvados

Bendra Ethirfin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo santrauka

1. Įvadas

Bendrovė „Ethypharm“ pateikė paraišką atnaujinti Ethirfin ir susijusių pavadinimų, 20 mg, 60 mg, 120 mg ir 200 mg, rinkodaros teisę pagal savitarpio pripažinimo procedūrą.

Paraiška pateikta referencinei valstybei narei – Danijai, ir susijusioms valstybėms narėms: Vokietijai, Airijai, Italijai ir Jungtinei Karalystei.

Atliekant vertinimą Vokietija ir Jungtinė Karalystė iškelė svarbius klausimus dėl saugumo, todėl, vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 1 dalimi, procedūra perduota nagrinėti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)).

Kadangi susitarti nepavyko, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės procedūros pabaigoje procedūra perduota CHMP.

2009 m. spalio 30 d. Danija pranešė apie procedūros perdavimą CHMP arbitražui pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį. Vokietija ir Jungtinė Karalystė išreiškė susirūpinimą dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai, kuri kelia modifikuoto atpalaidavimo preparato tirpimo duomenys, rodantys, kad išgėrus 20 % alkoholio turinčio skysčio per 30 minučių išsiskiria 80 % veikliosios medžiagos.

CHMP apsvartė šį klausimą ir 2010 m. liepos mėn. priėmė nuomonę, kurioje rekomenduojama atnaujinti rinkodaros teisę, jeigu bus įvykdytos sąlygos, laikomos būtinomis siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą preparato vartojimą. 2010 m. rugsėjo mėn., gavęs Europos Komisijos prašymą, CHMP, atsižvelgdamas į naudos ir rizikos santykį bei iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 24 straipsnio 2 dalyje nustatytus reikalavimus, dar kartą apsvartė anksčiau dėl preparato priimtą rekomendaciją.

2. Kokybės aspektai

Modifikuoto atpalaidavimo preparatai yra sudėtingos dozavimo formos, sukurtos taip, kad išskirtų vaistą nustatytu būdu, taip užtikrinant norimus veiksmingumo ir saugumo rodiklius. Tačiau jei modifikuoto atpalaidavimo sistema paveikia išorės veiksnys ar medžiaga (pvz., alkoholis), per trumpą laiką gali išsiskirti didelis kiekis veikliosios medžiagos – tai būtų panašu į momentinio atpalaidavimo dozavimo formą. Šis poveikis žinomas kaip „dozės iškrovimas“.

Šio preparato pailginto atpalaidavimo savybes užtikrina dengiamoji plėvelė, sudaryta iš trietilcitrato plastifikuoto polimetakrilato darinio, į kurią įdėta talko ir hidrofobinio koloidinio silicio dioksido.

Polimetakrilatas yra polimeras, kuris apdorotas sudaro vientisą plėvelę. Ši plėvelė veikia kaip membrana, per kurią, priklausomai nuo jos pralaidumo, vyksta veikliosios medžiagos difuzija. Polimetakrilato preparatas maišytinas vandenyje ir etanolyje.

Trietilcitratas veikia kaip plastifikuojanti medžiaga. Trietilcitratas tirpus vandenyje ir maišytinas etanolyje.

Tirpimo duomenys gauti vartojant tik 200 mg stiprumo kapsulę. Šis stiprumas laikomas tipiniu kitų stiprumų atžvilgiu (20, 60 ir 120 mg), nes visi stiprumai yra proporcingi dozei ir jų kapsulės pagamintos iš tų pačių mikrogranulių. Taikytas tirpimo tyrimo metodas buvo įprastinis tyrimas, atliekamas naudojant aparatą su mentelių maišytuvu, besisukančiu 100 rpm greičiu, įpylus 1000 ml terpės. Naudota terpė – vanduo, į kurią vadovaujantis EMA Kokybės darbo grupės klausimų ir atsakymų dokumentu „Modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų preparatų, įskaitant opioidinius

vaistinius preparatus, tirpimo *in vitro* tyrimų naudojant alkoholį poreikis“, įpilta 5, 10 ir 20 % etanolio. Tirpimas buvo vertinamas per 8 val. laikotarpį. Gauti rezultatai parodė, kad tirpimo greitis didėja padidinus etanolio koncentraciją tirpimo terpėje. Nuo specifikacijų nukrypę rezultatai gauti po 0,25 val. naudojant 20 % alkoholį, po 0,5 val. naudojant 10 % alkoholį ir po 2 val. naudojant 5 % alkoholį.

Tirpimo tyrimų rezultatai rodo, kad vaistas patenka į Europos farmakopėjoje įprastinio atpalaidavimo preparatams nustatytas ribas (per 45 minutes ištirpsta ne mažiau nei 75 % veikliosios medžiagos), todėl jame atsiranda ryškių pakitimų ir įvyksta greitas ir nekontroliuojamas veikliosios medžiagos išsiskyrimas.

3. Klinikiniai aspektai

Neatlikta jokių tyrimų *in vivo* siekiant iširti alkoholio poveikį preparato absorbcijai.

Nepranešta apie jokių nepageidaujamus reiškinius vartojant Ethirfin ir susijusių pavadinimų vaistus, kurie būtų siejami su tuo pat metu vartojamu alkoholiu.

Pastebėta, kad preparato informaciniuose dokumentuose jau nurodyta kontraindikacija dėl tuo pat metu vartojamo alkoholio. Tačiau alkoholio vartojimas paplitęs tarp pacientų, kenčiančių lėtinį skausmą, nes sumažina skausmo pojūtį. Mokslinėje literatūroje alkoholio vartojimas įvardijamas kaip prisitaikymo mechanizmas siekiant susidoroti su skausmo sukeliamu stresu.

Padėtį apsunkina ir tai, kad daugelis pacientų, kenčiančių lėtinį skausmą, taip pat kenčia nuo depresijos. Tuo pačiu metu patiriami depresija ir skausmas turi daug didesnę poveikį nei kuris nors vienas iš šių sutrikimų atskirai, todėl pacientams, kenčiantiems skausmą ir sergantiems depresija, skauda daugiau kūno vietų, padidėja skausmo intensyvumas, jo trukmė, atsiranda didesnė prasto atsako į gydymą tikimybė (Bair, J et al, *Psychosom Med.*, 2008 m. spalio; 70(8): 890–897 psl.).

Skausmo ir alkoholio vartojimo ryšį įvertino Brennan *et al.*, ištyręs kohortą iš 401 vyresnio amžiaus tiriamojo su skirtingais alkoholio vartojimo įpročiais (Brennan, *Addiction*, 2005 m.; 100(6): 777–86 psl.). Į tyrimą buvo įtraukti ir nesaikingai alkoholį vartojantys, ir saikingai jį vartojantys asmenys. Ir vieni, ir kiti pranešė vartojantys alkoholį skausmui malšinti, nors pastarojoje grupėje jį vartojo mažiau žmonių (žr. 1 diagramą). Skausmo intensyvumas tyrimo pradžioje buvo svarbus prognozės veiksnys siekiant numatyti alkoholio vartojimą trejus metus po tyrimo.

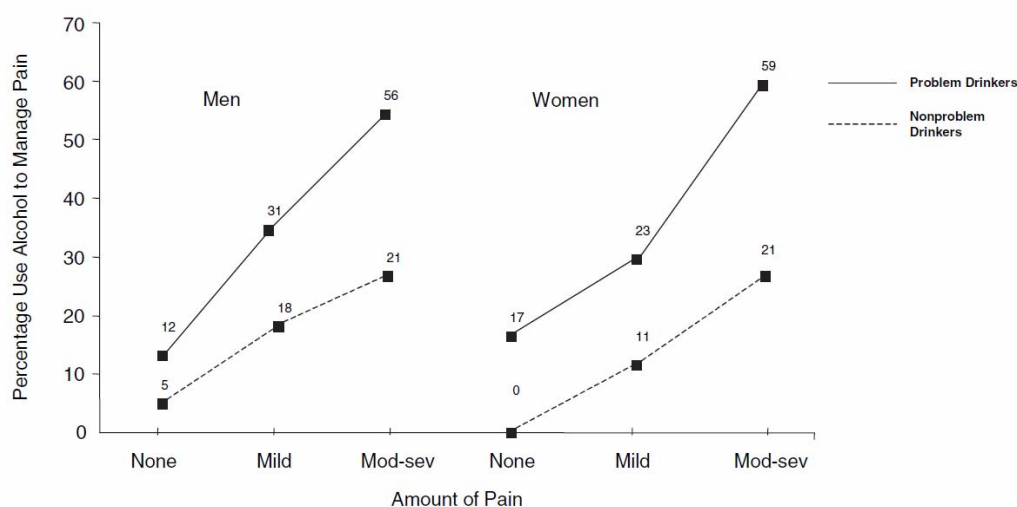


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Šaltinis: Brennan at al, *Addiction*, 2005 m.; 100: 777–86 psl.

Percentage Use Alcohol to manage Pain – Tiriamųjų, vartojančių alkoholį skausmui malšinti, procentas

Men – Vyrų
 Women – Moterys

Problem drinkers – Nesaikingai alkoholi vartojantys asmenys
 Non-problem drinkers – Saikingai alkoholi vartojantys asmenys

Amount of pain – Skausmo intensyvumas

None – Nėra
 Mild – Nestiprus
 Mod-sev – Vidutinio stiprumo arba stiprus

Figure 1. Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers – **1 diagrama.** Alkoholio vartojimas skausmui malšinti tarp nesaikingai ir saikingai alkoholi vartojančių žmonių

Nors galima ginčyti, kad pacientai gali vartoti mažiau alkoholio savigydos tikslais, jeigu būtų tinkamai gydomi tokiais skausmą malšinančiais vaistais kaip opioidai, neseniai paskelbto Danijos sveikatos tyrimo (Ekholm et al., *Eur J Pain*, 2009 m.; 13: 606–12 psl.) rezultatai atskleidžia kitoki elgesio modelį. Atliekant šį tyrimą tiriamųjų klausta, kiek kartų per pastarąją savaitę jie vartojo alkoholi ir kaip dažnai per pastarąjį mėnesį girtavo (5292 respondentai). Apie 20 % respondentų pranešė apie lėtinį skausmą (trunkantį ilgiau nei šešis mėnesius). Lėtinio skausmo ir alkoholio vartojimo ryšys apibendrinamas toliau pateiktoje lentelėje.

2 lentelė

Daugiamačių logistinės regresijos analizių rezultatai, rodantys lėtinio skausmo ir alkoholio vartojimo įpročių ryšį.

	Proc.	OR ^a	95 % PI	Skaičius
<i>Vartoja daug alkoholio^b</i>				
Iš viso	14,2			5159
Kenčia lėtinį skausmą ir vartoja opioidus	10,8	0,71	0,39– 1,31	119
Kenčia lėtinį skausmą ir nevirtuoja opioidų	13,5	0,91	0,74– 1,13	943
Nepatiria lėtinio skausmo	14,4	1		4097
<i>Girtauja bent kartą per mėnesį^c</i>				
Iš viso	48,8			5186
Kenčia lėtinį skausmą ir vartoja opioidus	22,3	0,36	0,22– 0,57	120
Kenčia lėtinį skausmą ir nevirtuoja opioidų	42,5	0,87	0,74– 1,02	953
Nepatiria lėtinio skausmo	50,9	1		4113
<i>Vartoja alkoholi mažiau nei kartą per mėnesį</i>				
Iš viso	17,1			5178
Kenčia lėtinį skausmą ir vartoja opioidus	33,1	2,41	1,58– 3,67	120
Kenčia lėtinį skausmą ir nevirtuoja opioidų	21,9	1,44	1,19– 1,73	951
Nepatiria lėtinio skausmo	15,6	1		4107

^a Pritaikyta pagal lytį, amžių ir bendrą mokyklinį bei profesinį išsilavinimą.

^b Alkoholio vartojimas kas savaitę: vyrai: > 21 gėrimas; moterys: > 14 gėrimų.

^c Penki ar daugiau gėrimai per vieną kartą.

Opioidais gydomi pacientai linkę gerti mažiau alkoholio nei visai opioidų nevartojantys pacientai. Vis dėlto nemaža dalis pacientų, kenčiančių lėtinį skausmą ir vartojančių opioidus, praneša nepaisant pateikiamų įspėjimų vartojantys daug alkoholio (10,8 %) ir girtaujantys bent kartą per mėnesį (22,3 %).

4. *Naudos ir rizikos vertinimas*

Apsvarstęs visus rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis CHMP padarė išvadą, kad:

- opioidinių preparatų ir alkoholio farmakodinaminė sąveika gali vykti nepriklausomai nuo vaisto formulės;
- be to, Ethirfin tirpimo duomenims nemažą poveikį turi alkoholis, kuris sukelia greitą ir nekontroliuojamą didesnės veikliosios medžiagos dalies išsiskyrimą, todėl galima nustatyti reikšmingą preparato sąveiką su alkoholiu, galinčią turėti potencialiai reikšmingą klinikinį poveikį (pvz., kvėpavimo nepakankamumas ir mirtis);
- remiantis paskelbta literatūra nemaža pacientų, vartojančių šiuos preparatus, populiacijos dalis nevengia vartoti alkoholio nepaisant pateikiamų įspėjimų ir kontraindikacijų, todėl esamų rizikos mažinimo priemonių nepakanka šiai problemai išspręsti;
- Komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad šiai problemai išspręsti nepakaktų papildomų rizikos mažinimo priemonių;
- todėl Komitetas nusprendė, kad pacientams, vienu metu vartojantiems minėtus preparatus ir geriantiems alkoholi, gresia gerokai didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų, kaip antai kvėpavimo nepakankamumas ir mirtis, pasireiškimo rizika, ir nusprendė, kad preparato naudos ir rizikos santykis įprastomis vartojimo sąlygomis nėra teigiamas.

Taigi CHMP, remdamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 24 straipsnio 2 dalimi, rekomendavo neatnaujinti rinkodaros teisės.

Pagrindas neatnaujinti rinkodaros teisės

Kadangi

- Komitetas išnagrinėjo Ethirfin ir susijusiems pavadinimams skirtą procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- Komitetas apsvarstė visus rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis;
- Komitetas atkreipė dėmesį, kad opioidinių preparatų ir alkoholio farmakodinaminė sąveika gali vykti nepriklausomai nuo vaisto formulės;
- Komitetas manė, kad Ethirfin ir susijusių pavadinimų vaistų tirpimo duomenims nemažą poveikį turi alkoholis, kuris sukelia greitą ir nekontroliuojamą didesnės veikliosios medžiagos dalies išsiskyrimą, todėl galima nustatyti reikšmingą preparato sąveiką su alkoholiu, galinčią turėti potencialiai reikšmingą klinikinį poveikį (pvz., kvėpavimo nepakankamumas ir mirtis);
- Komitetas, remdamasis paskelbta literatūra, laikėsi nuomonės, kad nemaža pacientų, vartojančių šiuos preparatus, populiacijos dalis nevensia vartoti alkoholio nepaisant pateikiamų įspėjimų ir kontraindikacijų, todėl esamų rizikos mažinimo priemonių nepakanka šiai problemai išspręsti;
- Komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad šiai problemai išspręsti nepakaktų papildomų rizikos mažinimo priemonių;
- todėl Komitetas nusprendė, kad pacientams, vienu metu vartojantiems minėtus preparatus ir geriantiems alkoholių, gresia gerokai didesnė rimtų nepageidaujamų reakcijų, kaip antai kvėpavimo nepakankamumas ir mirtis, pasireiškimo rizika, ir nusprendė, kad preparato naudos ir rizikos santykis įprastomis vartojimo sąlygomis nėra teigiamas;

taigi CHMP, remdamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 24 straipsnio 2 dalimi, rekomendavo neatnaujinti rinkodaros teisės.