

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NEATJAUNOŠANAI

Zinātniskie secinājumi

Ethirfin un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Ethypharm iesniedza pārreģistrācijas pieteikumu savstarpējās atzīšanas procedūras veidā *Ethirfin* un sinonīmisku nosaukumu zāļu 20 mg, 60 mg, 120 mg un 200 mg stiprumiem.

Pieteikums tika iesniegts atsaucēs dalībvalstī Dānijā un iesaistītajās dalībvalstīs Vācijā, Īrijā, Itālijā un Lielbritānijā.

Novērtēšanas laikā Vācija un Lielbritānija izteica nopietnas bažas par drošību, tādēļ lietu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 1. punktu nosūtīja *CMD(h)*.

Tā kā pēc *CMD(h)* procedūras vienošanās nebija panākta, lietu nosūtīja *CHMP*.

2009. gada 30. oktobrī Dānija iesniedza *CHMP* iesniegumu par arbitrāžas pārskatīšanas procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu. Vācija un Apvienotā Karaliste izteica bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai ilgstošas darbības preparātu šķīdības īpašību dēļ, kas, saskaroties ar 20 % etilspirtu, ļauj līdz 80 % aktīvās vielas izdalīties 30 minūšu laikā.

CHMP izskatīja lietu un pieņēma atzinumu 2010. gada jūlijā, ar kuru ieteica veikt pārreģistrāciju ar nosacījumiem, nodrošinot drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu. Pēc Eiropas Komisijas lūguma 2010. gada septembrī *CHMP* turpināja iepriekš pieņemtā ieteikuma izskatīšanu, ņemot vērā ieguvuma un riska attiecību un grozītās Direktīvas 2001/83/EK 24. panta 2. punkta prasības.

2. Kvalitātes aspekti

Ilgstošas darbības preparāti ir sarežģītas zāļu formas, kas paredzētas zāļu izdalīšanai kontrolētā veidā, lai sasniegtu vēlamās efektivitātes un drošības īpašības. Ja tomēr ilgstošās darbības sistēmu ietekmē ārējs faktors vai viela (piemēram, alkohols), iespējama liela aktīvās vielas daudzuma izdalīšanās īsā laikā, kas līdzinās tūlītējas darbības zāļu formai. Šo efektu dēvē par “strauju devas izdalīšanos”.

Preparāta ilgstošās darbības īpašības nodrošina apvalks, kas sastāv no polimetakrilāta atvasinājuma, kurš plastificēts ar trietilcitrātu (TEC), kam pievienots talks un hidrofofisks koloidāls silīcija dioksīds.

Polimetakrilāts ir polimērs, kas apstrādes laikā veido nepārtrauktu apvalku. Šis apvalks darbojas kā membrāna, kas nodrošina aktīvās vielas difūziju atkarībā no tā caurlaidības. Polimetakrilāta preparāts ir viegli samaisāms ar ūdeni un etanolu.

Trietilcitrāts darbojas kā plastifikators. Trietilcitrāts ir ūdenī šķīstošs un viegli sajaucams ar etanolu.

Šķīdības pārbaudes veiktas, izmantojot tikai 200 mg kapsulas. Uzskata, ka šis stiprums atspoguļo citus (20, 60 un 120 mg) stiprumus, jo visi stiprumi ir proporcionāli devai un ražoti ar tādām pašām mikrogranulām. Izmantoja standarta šķīdības testu, t. i., specifisko ierīci ar 100 apgriezieniem minūtē un vidēji 1000 ml. Šķīdināšanas vide bija ūdens, sistēmā bija ielādēts 5, 10 un 20 % etanols atbilstoši *EMA QWP* jautājumu un atbilžu dokumentam “Kas nepieciešams *in vitro* šķīdības pētījumiem ar etilspirtu ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamiem līdzekļiem, tostarp opioīdiem”. Šķīdību vērtēja astoņu stundu laikā. Pierādīja, ka šķīšanas ātrums palielinās, pieaugot etanola koncentrācijai šķīdināšanas vidē. Specifikācijām neatbilstošus rezultātus ieguva pēc 0,25 stundām 20 % etilspirtā, pēc 0,5 stundām 10 % etilspirtā un pēc divām stundām 5 % etilspirtā.

Šķīdības testa rezultāti pierāda, ka zāļu forma atbilst *Ph. Eur.* noteiktajām robežām preparātiem ar tradicionālu zāļu izdales veidu (ne mazāk kā 75 % izšķīdušas aktīvās vielas 45 minūšu laikā) un tādēļ novērojamas izteiktas izmaiņas, kas izraisa nekontrolētu strauju lielākās daļas aktīvās vielas izdalīšanos.

3. Klīniskie aspekti

In vivo pētījumi, lai vērtētu etilspirta ietekmi uz līdzekļa uzsūkšanos, nav veikti.

Ethirfin un sinonīmisku nosaukumu zālēm nav ziņots par blakusparādībām, kas būtu saistītas ar vienlaicīgu etilspirta lietošanu.

Norādīts, ka specifiska kontrindikācija par lietošanu vienlaikus ar etilspirtu jau ir iekļauta. Tomēr pacienti ar hroniskām sāpēm nereti lieto alkoholu, jo tas mazina sāpju uztveri. Zinātniskajā literatūrā alkohola lietošanu uzskata par cīņas mehānismu pret sāpju izraisītu stresu.

To vēl vairāk var pastiprināt fakts, ka daudziem pacientiem ar hroniskām sāpēm ir arī depresija. Vienlaikus depresijai un sāpēm ir lielāka ietekme nekā katram traucējumam atsevišķi, un pacientiem ar sāpēm depresija ir saistīta ar sāpēm vairākās vietās, stiprākām sāpēm, ilgākām sāpēm un lielāku vājas atbildreakcijas pret ārstēšanu iespējamību (*Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890-897*).

Saistību starp sāpēm un alkohola lietošanu vērtēja *Brennan et al* 401 gadus vecāka pacienta grupā ar dažādiem alkohola lietošanas ieradumiem (*Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86*). Pētījumā iekļāva gan alkoholisma pacientus, gan cilvēkus, kuri lieto alkoholu, bet nesirgst ar alkoholismu. Gan alkoholisma pacienti, gan cilvēki, kuri nesirgst ar alkoholismu, ziņoja par alkohola lietošanu sāpju mazināšanai, lai gan ne-alkoholisma pacienti – retāk (skatīt 1. attēlu). Sāpju apjoms pētījuma sākumā bija nozīmīgs paredzošs faktors alkohola lietošanai trīs gadu novērošanas periodā.

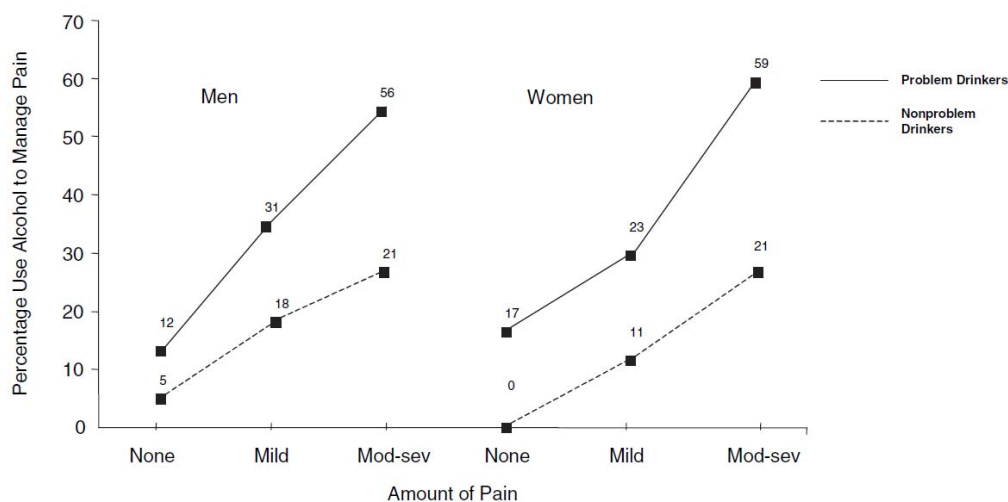


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Avots; *Brennan et al., Addiction 2005; 100: 777-86*

1. attēls. Alkohola lietošana sāpju mazināšanai alkoholisma pacientu un cilvēku, kuri nesirgst ar alkoholismu, vidū.

Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Procentuālais alkohola lietošanas apjoms sāpju ārstēšanai
Men	Vīrieši
Women	Sievietes
Problem Drinkers	Alkoholisma pacienti

Nonproblem Drinkers	Cilvēki, kuri nesirgst ar alkoholismu
None	Nav
Mild	Vieglas
Mod-sev	Vidēji stipras
Amount of Pain	Sāpju intensitāte

Lai gan var teikt, ka pacienti var lietot alkoholu pašārstēšanās nolūkā, ja viņi ir pietiekami ārstēti ar tādiem pretsāpju līdzekļiem kā opioīdi, neseno publicētais Dānijas veselības pētījuma (*Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12*) atklāj atšķirīgas uzvedības iezīmes. Šajā pētījumā pacientiem jautāja, cik reizes dienā viņi lietoja alkoholu pēdējās nedēļas laikā un kāds bija apjomīgs alkohola lietošanas biežums pēdējā mēnesī (5292 respondenti). Aptuveni 20 % aptaujāto ziņoja par hroniskām sāpēm (> 6 mēneši). Informācija par saistību starp hroniskām sāpēm un alkohola lietošanu ir apkopota tālāk tabulā.

2. tabula. Daudzvariantu loģistiskās regresijas analīzes rezultāti, kas parāda saistību starp hroniskām sāpēm un alkohola lietošanas ieradumiem.

	%	OR ^a	95% TI	n
<i>Liels alkohola patēriņš^b</i>				
Kopā	14,2			5159
Hroniskas sāpes un lieto opioīdus	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Hroniskas sāpes un nelieto opioīdus	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Hronisku sāpju nav	14,4	1		4097
<i>Apjomīga alkohola lietošana vismaz vienreiz mēnesī^c</i>				
Kopā	48,8			5186
Hroniskas sāpes un lieto opioīdus	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Hroniskas sāpes un nelieto opioīdus	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Hronisku sāpju nav	50,9	1		4113
<i>Lieto alkoholu retāk nekā reizi mēnesī</i>				
Kopā	17,1			5178
Hroniskas sāpes un lieto opioīdus	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Hroniskas sāpes un nelieto opioīdus	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Hronisku sāpju nav	15,6	1		4107

^a Pielāgots pēc dzimuma, vecuma un kombinētas skolas un profesionālās izglītības.

^b Patēriņš nedēļā: vīriešiem > 21 alkohola deva; sievietēm > 14 alkohola devas.

^c Piecas alkohola devas vai vairāk vienā reizē.

Pacienti, kurus ārstē ar opioīdiem, lieto mazāk alkohola nekā pacienti, kuri vispār nelieto opioīdus. Tomēr nozīmīgs procentuāls daudzums to pacientu ar hroniskām sāpēm, kuri lieto opioīdus, aizvien ziņo par lielu alkohola patēriņu (10,8 %) un alkohola “plostveida” lietošanu vismaz vienreiz mēnesī (22,3 %), neraugoties uz izteiktajiem brīdinājumiem.

4. Ieguvumu un riska novērtējums

Nemot vērā visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, CHMP secināja, ka:

- farmakodinamiska mijiedarbība starp opioīdiem un alkoholu var rasties neatkarīgi no zāļu formas;
- turklāt *Ethirfin* šķīdības īpašības būtiski ietekmē alkohola klātbūtne, izraisot nekontrolēti strauju lielākās daļas aktīvās vielas atbrīvošanos un tādēļ preparātam ir nozīmīga mijiedarbība ar alkoholu un iespējama nozīmīga klīniska ietekme (piemēram, elpošanas nomākums un nāve);
- ņemot vērā literatūrā publicētos datus, nozīmīga procentuālā daļa pacientu, kuri lieto šīs zāles, neatturas no alkohola lietošanas, neraugoties uz izteiktajiem brīdinājumiem un kontraindikācijām, un tādēļ esošie riska mazināšanas pasākumi atbilstošā veidā nemazina bažas;

- Komiteja arī uzskata, ka turpmāki riska mazināšanas pasākumi atbilstoši nemazinās bažas;
- tādēļ Komiteja uzskatīja, ka pacientiem, kas pakļauti iepriekš minēto līdzekļu iedarbībai un vienlaikus alkohola lietošanai, ir nozīmīgi lielāks nopietnu blakusparādību, piemēram, elpošanas nomākuma un nāves risks, un uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība preparātam parastos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

Tādēļ *CHMP* ieteica neatjaunot reģistrācijas apliecību saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 24. panta 2. punktu.

Pamatojums reģistrācijas apliecības neatjaunošanai

Tā kā:

- Komiteja veica procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu *Ethirfin* un sinonīmisku nosaukumu zālēm;
- Komiteja izskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus;
- Komiteja ņēma vērā, ka farmakodinamiska mijiedarbība starp opioīdiem un alkoholu var rasties neatkarīgi no zāļu formas;
- Komiteja ņēma vērā, ka *Ethirfin* un sinonīmisku nosaukumu zāļu šķīdības īpašības būtiski ietekmē alkohola klātbūtne, izraisot nekontrolēti strauju lielākās daļas aktīvās vielas atbrīvošanos, un tādēļ preparātam piemīt nozīmīga mijiedarbība ar alkoholu un iespējama nozīmīga klīniska ietekme (piemēram, elpošanas nomākums un nāve);
- Komiteja, ņemot vērā literatūrā publicētos datus, uzskatīja, ka nozīmīga procentuālā daļa pacientu, kuri lieto šīs zāles, neatturas no alkohola lietošanas, neraugoties uz izteiktajiem brīdinājumiem un kontraindikācijām un ka tādēļ esošie riska mazināšanas pasākumi atbilstošā veidā nemazina bažas;
- Komiteja arī uzskata, ka turpmāki riska mazināšanas pasākumi atbilstoši nemazinās bažas;
- tādēļ Komiteja uzskatīja, ka pacientiem, kuri pakļauti iepriekš minēto līdzekļu iedarbībai un vienlaikus alkohola lietošanai, ir nozīmīgi lielāks nopietnu blakusparādību, piemēram, elpošanas nomākuma un nāves risks, un ka ieguvumu un riska attiecība preparātam parastos lietošanas apstākļos nav pozitīva;

CHMP ieteica neatjaunot reģistrācijas apliecību saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 24. panta 2. punktu.