



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. marraskuuta 2011  
EMA/901723/2011  
EMA/H/C/000552/WS/0076  
EMA/H/C/000572/WS/0076  
EMA/H/C/000573/WS/0076

## Kysymyksiä ja vastauksia

---

# Kielteinen lausunto koskien valmisteiden Ariclain, Cymbalta and Xeristar (duloksetiini) myyntilupien muuttamista

## Uudelleenarvioinnin tulos

Lääkevalmistekomitea (CHMP) antoi 21. heinäkuuta 2011 kielteisen lausunnon ja suositteli, ettei muutoksia duloksetiinia sisältävien lääkkeiden Ariclain, Cymbalta ja Xeristar myyntilupiin hyväksyttäisi. Muutoksessa oli kysymys uuden käyttöaiheen lisäämisestä: kohtalaisen tai vakavan, kroonisen somaattisen kivun hoito potilailla, jotka eivät ota ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) säännöllisesti. Myyntilupa muutosta hakenut yhtiö on Eli Lilly.

Hakija pyysi lausunnon uudelleenkäsittelyä. Tutkittuaan pyynnön perusteet lääkevalmistekomitea käsitteli alkuperäisen lausunnon uudelleen ja vahvisti myyntilupien muuttamista koskevan kielteisen päätöksen 17. marraskuuta 2011.

## Mitä Ariclain, Cymbalta ja Xeristar ovat?

Ariclain, Cymbalta ja Xeristar ovat lääkevalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavana aineena duloksetiinia. Niitä on saatavana enterokapseleina.

Ariclain-valmistetta käytetään diabeettisen perifeerisen neuropatian (raajoissa tapahtuva hermojen vahingoittuminen diabeteksestä kärsivillä potilailla) aiheuttaman kivun hoitoon.

Cymbalta- ja Xeristar-valmistetta käytetään diabeettisen perifeerisen neuropatian aiheuttaman kivun hoidon lisäksi hoitamaan vakavaa masennusta ja yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä (pitkäkestoinen ahdistuneisuus tai jokapäiväisiä asioita koskeva hermostuneisuus).



## Mihin lääkevalmisteita oli tarkoitus käyttää?

Näitä kolmea lääkevalmistetta oli tarkoitus käyttää – hyväksytyjen käyttötarkoitusten lisäksi – hoitamaan kohtalaista tai vakavaa, kroonista (pitkään kestänyttä) somaattista kipua potilailla, jotka eivät ota ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) säännöllisesti. Somaattista kipua esiintyy kehon pinnalla (kuten iholla) tai lihas- ja luukudoksessa (kuten luustolihakset, luu ja nivelet). Siihen ei kuulu sisäelinkipu, kuten mahakipu tai kipu suolistossa.

## Miten niiden odotetaan vaikuttavan?

Lääkkeiden odotetaan vaikuttavan samoin kuin diabeettisessa perifeerisessä neuropatiassa. Vaikuttava aine, duloksetiini, on serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Se toimii estämällä välittäjäaineiden 5-hydroksitryptamiini (toinen nimi: serotoniini) ja noradrenaliini kuljetusta takaisin aivojen ja selkäytimen hermosoluihin. Välittäjäaineet ovat kemikaaleja, joiden avulla hermosolut viestivät keskenään. Estämällä näiden välittäjäaineiden takaisinoton duloksetiini lisää niiden määrää näiden hermosolujen välisessä tilassa ja sitä kautta lisää hermosolujen välistä kommunikaatiota. Koska näiden välittäjäaineiden tehtäviin kuuluu vähentää kivuntuntemusta, kipuoireet saattavat vähentyä, kun niiden kuljetus takaisin hermosoluihin estetään.

## Mitä yhtiö on esittänyt hakemuksensa tueksi?

Yhtiö esitti tulokset viidestä tärkeimmästä, 839 potilasta käsittäneestä tutkimuksesta. Potilaat kärsivät kroonisesta somaattisesta kivusta; kahdessa tutkimuksessa nivelrikon (turvotusta ja kipua nivelissä) aiheuttamasta polvisärystä ja kolmessa tutkimuksessa kroonisesta alaselän kivusta. Tutkimuspotilaita hoidettiin duloksetiinilla tai plasebolla (lumelääkkeellä); jotkut potilaat käyttivät samanaikaisesti ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä. Tehon päämittana käytettiin muutosta kivun vakavuudessa, jonka potilaat kirjasivat 12 tai 13 viikon hoidon jälkeen 11 pisteen asteikolle.

## Mitkä olivat tärkeimmät syyt, joiden vuoksi lääkevalmistekomitea epäsi muutokset myyntilupiin?

Lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimukset eivät olleet todistaneet, että duloksetiinista olisi oleellista hyötyä hakemuksessa esitetystä käyttöaiheesta. Myöskään pitkän aikavälin tehosta, joka on tärkeä pitkäkestoisten sairauksien hoidossa, ei ollut riittävää näyttöä. Duloksetiinin vaikutuksista ikääntyvissä potilaissa sekä sen turvallisuudesta kohderyhmässä, ikääntyvät potilaat mukaan lukien, olisi myös tarvittu lisätietoa. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätyi siihen johtopäätökseen, että duloksetiinin hyödyn ei ollut näytetty olevan sen riskejä suurempi kohtalaisen tai vakavan kroonisen somaattisen kivun hoidossa potilailla, jotka eivät säännöllisesti käytä ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä.

Uudelleenkasittelyn aikana komitea tarkasteli duloksetiinin käyttöä pienemmässä potilasryhmässä, johon kuului kroonisesta alaselän kivusta kärsiviä ja nivelrikosta (turvotusta ja kipua nivelissä) kärsiviä potilaita. Nämä potilaat eivät voineet käyttää ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä, ja heidän kipunsa oli voimakkuudeltaan ainakin kohtalaista. Komitea katsoi kuitenkin, että sen huolenaiheisiin ei ollut vielä annettu tarvittavaa vastausta. Se vahvisti alkuperäisen kielteisen kantansa ja suositteli myyntilupien muuttamisen epäämistä.

## **Mitä seurauksia epäamisestä on klinisiin tutkimuksiin tai erityiskäyttöohjelmiin osallistuvilla potilaille?**

Yhtiö on ilmoittanut lääkevalmistekomitealle, että Euroopassa ei ole käynnissä kroonisen somaattisen kivun hoitoon potilailla liittyviä klinisiä tutkimuksia lääkevalmisteilla Ariclain, Cymbalta ja Xeristar.

## **Miten käy valmisteiden Ariclain, Cymbalta ja Xeristar hyväksytyjen käyttöaiheiden?**

Päätöksestä ei ole seurauksia näiden lääkevalmisteiden hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaiselle käytölle; hyväksytyjen käyttöaiheiden riskien ja hyödyn suhde pysyy muuttumattomana.

Euroopan julkiset arviointilausunnot (EPAR:t) lääkevalmisteille Ariclain, Cymbalta ja Xeristar ovat kokonaisuudessaan viraston kotisivuilla: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).