

II LISA

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe peatamise / muutmise alused

Teaduslikud järeldused

WHO III astme valuravis (intensiivne püsiv valu, mis varasematele ravimitele ei reageeri) kasutatavate toimeainet modifitseeritult vabastavate suukaudsete opioidide (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

18. septembril 2009 tegi Euroopa Komisjon muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise.

Esildis käsitles oksükodooni sisaldavatele ravimitele müügiloa andmise menetlust, sest on tekkinud küsimus originaal- ja geneeriliste ravimite ohutusprofiilide võimalike erinevuste teemal koostoitete korral alkoholiga. Euroopa Komisjon palus inimravimite komiteel leida, kas tugevaid opioide sisaldavate toimeainet modifitseeritult vabastavate suukaudsete ravimite ja alkoholi koostoitete tagajärgede osas on vaja võtta erimeetmeid.

Sel põhjusel palus Euroopa Komisjon inimravimite komiteel esitada arvamus selle kohta, kas WHO III astme valuravis (intensiivne püsiv valu, mis varasematele ravimitele ei reageeri) kasutatavate toimeainet modifitseeritult vabastavate suukaudsete ravimite (mis sisaldavad morfiini, oksükodooni, fentanüüli ja hüdro morfooni) müügiloa tuleks säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimid on keerukad ravimvormid, millest toimeaine kontrollitult vabaneb, et saavutada soovitud efektiivsus- ja ohutusprofiili. Kui toimeainet modifitseeritult vabastavat süsteemi mõjutab aga väline tegur või aine (nt alkohol), on võimalik, et lühikese aja jooksul vabaneb suur hulk toimeainet, nii et see meenutab toimeainet kiiresti vabastavat ravimvormi, mida nimetatakse annuse äkilise vabanemise efektiks.

Et hinnata iga ravimi võimalikku annuse äkilise vabanemise efekti riski, paluti tugeva valu WHO III astme ravis kasutatavate ravimite müügilubade hoidjatel esitada andmed oma ravimite kohta. Nimetatud ravimite hulka kuuluvad fentanüül, hüdro morfoon, morfiin ja oksükodoon. Euroopa Liidus siiski fentanüüli sisaldavatel toimeainet modifitseeritult vabastavatel suukaudsetel ravimitel müügilube ei ole, sest presüsteemse metabolismi märkimisväärse mõju tõttu ei ole fentanüüli suukaudne manustamine võimalik.

2. Kvaliteediküsimused

Lahustuvuse andmed esitati toimeainet kontrollitult vabastava hüdro morfooni sisaldava 2 ravimi, toimeainet kontrollitult vabastava oksükodooni sisaldava 4 ravimi ja toimeainet kontrollitult vabastava morfiini sisaldava 7 ravimi kohta.

Katsetatud ravimitest 50% korral leiti, et alkoholilahused mõjutavad ravimit *in vitro*. Alkoholi toime lahustumiskiirusele oli enamasti kerge, välja arvatud ühel morfiini sisaldaval ravimil (morfiin üks kord ööpäevas manustatavas kapslis). Selle morfiini sisaldava ravimvormi toimeaine modifitseeritud vabastamine põhineb polümetakrülaad-trietüültsitraatkattel ja see leiti olevat ravim, mille manustamisel koos alkoholiga võib esineda annuse äkilise vabanemise efekt. *In vitro* andmed näitasid, et 20% alkoholilahuses vabaneb 15 minuti jooksul 80% toimeainest. Polümetakrülaad-trietüültsitraat on alkoholi suhtes väga tundlik – vahetult pärast kokkupuudet alkoholiga kaotab aine toimeaine modifitseeritult vabastamist tagavad omadused, mille tõttu meenutab ravim toimeainet kiiresti vabastavat ravimvormi.

Hüdro morfooni sisaldaval ravimil, mille toimeainet pikaajaliselt vabastava ravimvormi aluseks on ammooniummetakrülaadi B-tüüpi kopolümeer (Eudragit RS), esines *in vitro* samuti oluline toime lahustuvusele alkoholi suure kontsentratsiooni korral. Seda ravimit ei ole kunagi turustatud.

Ülejäänud ravimeid alkohol märkimisväärselt ei mõjutanud.

3. Kliinilised küsimused

Enamiku hinnatud ravimite kohta esitati vaid *in vitro* andmed. Mõningatel juhtudel on müügiloa hoidja esitanud ka *in vivo* uuringute andmed ja/või ülevaated teatatud kõrvalnähtudest, mis võivad olla seotud alkoholi samaaegse kasutamisega.

Ammooniummetakrülaadi B-tüüpi kopolümeeriga (Eudragit RS) kaetud hüdroomorfooni sisaldavate ravimitega tehtud *in vivo* uuringud kinnitasid *in vitro* andmeid, mille kohaselt alkohol mõjutab seda ravimvormi.

Teine, hüdroomorfooni sisaldava ning tselluloosatsetaat-398-10 ja makrogool-3350 põhise ravimvormiga tehtud uuring kinnitas *in vitro* tulemusi, mille kohaselt on samal ajal tarvitatud alkoholi toime farmakokineetika parameetritele pigem piiratud.

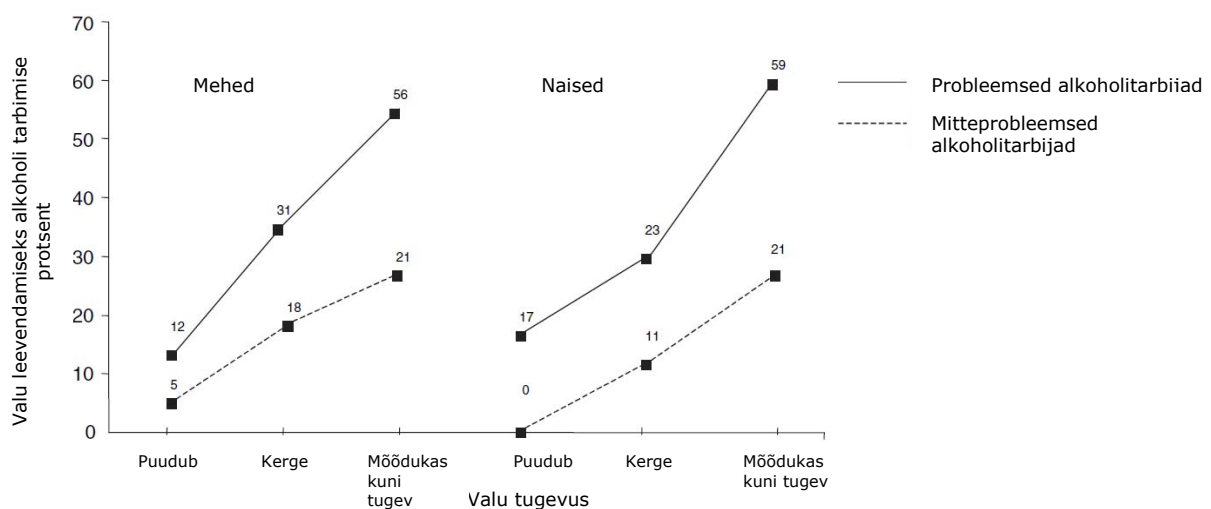
Morfiini sisaldava ravimvormiga (koostises etüütselluloos N50, metakrüülhappe C-tüüpi kopolümeer, polüetüleenglükool-6000 ja dietüülfalaat) tehtud ainus uuring näitas, et *in vivo* puudus suhteliselt suures kontsentratsioonis alkoholil peaaegu igasugune toime.

Teatatud on väikesest arvust koostoimete esinemise juhtumitest alkoholi ja opioide sisaldavate ravimite kooskasutamisel; enamik teateid mainisid tahtlikku üleannustamist või kuritarvitamist koos teiste ravimitega, millest mõne tagajärjel patsient suri. Arvestades ravimi tüüpi ja seda kasutavate patsientide populatsiooni iseärasusi, arvatakse, et juhtumitest mitteteatamine on märkimisväärne.

Alkoholi kasutamine on kroonilise valu all kannatavate patsientide seas 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 kestvatu 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 probleemsed kui ka mitteprobleemsed alkoholitarbijad. Nii probleemsed kui ka mitteprobleemsed alkoholitarbijad teatasid, et kasutavad alkoholi valuga toimetulekuks, viimases rühmas siiski väiksemal määral (vt joonis 1). Enne uuringut esinenud valu ennustas 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 uuritavatel nende alkoholitarbimust viimase nädala jooksul ning joomingute sageduse kohta viimase kuu jooksul (5292 vastajat). Kroonilist valu kurtis umbes 20% vastajatest (> 6 kuud). Seos kroonilise valu ja alkoholi vahel on kokku võetud tabelis allpool.

Tabel 2

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

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

^a Kohandatud soo, vanuse ning kooli- ja kutsehariduse järgi.

^b Iganädalane tarbimus: mehed >21 annust, naised >14 annust.

^c Korraga vähemalt 5 annust

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

4. Kasulikkuse ja riski suhe

Kõiki esitatud andmeid kaaludes võib järeldada, et suurel enamikul Euroopa Liidus registreeritud opioide sisaldavatest toimeainet modifitseeritud vabastavatest suukaudsetest ravimitest ei ole kliiniliselt olulist koostoimet alkoholiga.

Kuigi farmakodünaamiline koostoime alkoholiga võib esineda sõltumata koostisest, ei ole enamikul juhtudel farmakokineetiline koostoime kliiniliselt nii oluline, et oleks vaja kasutusele võtta muid meetmeid peale ravimiinfos välja pakutud sõnastuse. 50%-l uuritud ravimvormidest esineb koostoime alkoholiga *in vitro*, kuid enamasti on alkoholi toime lahustumiskiirusele väike.

Erandiks on üks morfiini sisaldav ravimvorm, mille toimeaine modifitseeritud vabastamine põhineb **polümetakrülaat-trietüültsitraadist** kattel, mille korral võib alkoholiga koos tarbimisel esineda annuse äkilise vabanemise efekt. Selle ravimi lahustuvusprofiil (20% alkoholi juuresolekul lahustus 15 minuti jooksul 80%) ületab Euroopa farmakopöa poolt toimeaine tavapärase vabastamisaja piirid (45 minuti jooksul lahustub vähemalt 75% toimeainest). Sellise vabastamismehhanismiga ravim on ette nähtud kasutamiseks üksnes üks kord ööpäevas, st morfiinisaldus on suur ja seetõttu on suurem ka annuse äkilise vabanemise efektist tingitud kõrvalnähtude tekke risk.

Oluline koostoime leiti olevat ka hüdroomorfooni üks kord ööpäevas kasutataval ravimvormil, mida Euroopa Liidus ei turustata.

Olemasolevate andmete alusel ja arvestades opioide tarvitavate patsientide alkoholitarbimuse avaldatud andmeid, on komitee arvamusel, et praegustest hoiatustest ja vastunäidustustest ei piisa, et kaitsta patsiente alkoholiga kaasneva märkimisväärse koostoime eest, mida on täheldatud polümetakrülaat-trietüültsitraati sisaldava ravimvormi korral. Komitee arvates ei piisa edasistest riskiminimeerimismeetmetest probleemi lahendamiseks.

Sel põhjusel on seda ravimvormi võtvatel patsientidel märkimisväärselt suurem risk raskete kõrvalnähtude tekkeks, nagu respiratoorne depressioon ja surm.

Muude Euroopas turustatavate tugevaid opioide toimeainena modifitseeritud vabastavate suukaudsete ravimite (ravimvormid, mis ei sisalda polümetakrülaat-trietüültsitraati) korral ei täheldatud alkoholist tingitud annuse äkilise vabanemise efekti. Kõigi nende ravimite korral võib siiski tekkida farmakodünaamiline koostoime, mida tuleb järjekindlalt mainida kõikide ravimite ravimiinfos. Kuigi enamiku ravimite ravimiomaduste kokkuvõttes on selle koostoime hoiatused ja viited juba olemas, tuleb sõnastus ühtlustada, et tagada ühetaoline teavitatus.

Käesoleva menetluse raames esitatud hinnang andis ülevaate Euroopa Liidus kasutatavate opioide sisaldavate toimeainet modifitseeritud vabastavate suukaudsete ravimite kohta. Mitte kõik WHO III astme valuravis kasutatavate opioide sisaldavate toimeainet modifitseeritud vabastavate suukaudsete ravimite Euroopa Liidus antud müügilubade hoidjad ei esitanud andmeid, mille tõttu ei saa tagada, et hinnati kõiki Euroopa Liidus müügiloo saanud ravimeid. Sel põhjusel peaksid riiklikud pädevad asutused, lähtudes oma riigis müügiloo saanud toimeainet modifitseeritud vabastavatest ravimitest, võtma vajalikud meetmed iga üksikravimi korral eraldi.

5. Ülevaatamise menetlus

Inimravimite komitee 22. juuli 2010. aasta arvamuse järel esitas müügiloo hoidja detailsed põhjendused arvamuse ülevaatamiseks.

Müügiloo hoidja leidis, et:

1. inimravimite komitee ei olnud arvesse võtnud täiendava riski võimalust patsientidele tulenevalt toimeainet modifitseeritud vabastavate opioidide ravimvormidest, mis on võrdlusravimiga võrreldes alkoholi suhtes tundlikumad, omamata samas täiendavat kasulikkust patsientidele;
2. inimravimite komitee aramus ei olnud arvesse võtnud tema enda töörühmade (nimelt efektiivsuse ja kvaliteedi töörühma) varasemat soovitusi, mida oli palunud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm ega olnud esitanud mitte ühtegi nõuetekohast põhjendust nende soovitude arvestamata jätmise kohta;
3. inimravimite komitee järeldused olid meelevaldsed. Esiteks ei ole arvamuses toodud teavet heakskiitmise kriteeriumide kohta, mida kasutada opioidi ja alkoholi farmakokineetilise koostoime kliinilise olulisuse hindamisel. Teiseks ei ole inimravimite komitee lähenemine alkoholi koostoimele sama mis lähenemisviis koostoimetele toiduga;

4. arvamus ei olnud piisavalt motiveeritud. Näiteks oli osade ravimvormide toime eeldamisel lähtutud üksnes nende abiainetes sisaldusest; selles mõttes ei olnud inimravimite komitee arvesse võtnud 23. juunil 2010 suulisel kuulamisel esitatud tõendusmaterjali, et sellised eeldused ei ole korrektsed.

Pärast müügiloa hoidja ettepaneku saamist kutsus inimravimite komitee kokku ajutise ekspertrühma koosoleku, kus osalesid ravimite tehnoloogia/ravimvormide, farmakokineetika ja kliinilise meditsiini eksperdid, et koostada vastused arvamuse ülevaatamise põhjendustes esitatud spetsiifilistele küsimustele.

Vaadanud läbi müügiloa hoidja detailsed põhjendused arvamuse ülevaatamiseks, hindajate hindamisaruanded, ajutise ekspertrühma koosoleku järeldused koos müügiloa hoidja vastuväidetega koosoleku järelduste kohta ja kogu esildismenetluse käigus esitatud teabe, käsitles inimravimite komitee eraldi iga esitatud põhjendust.

1. Inimravimite komitee ei olnud arvesse võtnud täiendava riski võimalust patsientidele tulenevalt toimeainet modifitseeritult vabastavate opioidide ravimvormidest, mis on võrdlusravimiga võrreldes alkoholi suhtes tundlikumad, omamata samas täiendavat kasulikkust patsientidele

Täiendavat riski patsientidele käsitles inimravimite komitee oma esialgses arvamus, mistõttu võeti vastu soovitus peatada müügiluba ja muuta nende ravimite ravimvormi, mille korral koostoime alkoholiga oli nii ulatuslik, et sisuliselt meenusid need ravimid kiire vabanemisega ravimvorm (sisaldades samas opioidi toimeainet modifitseeritult vabastavatele ravimvormidele iseloomulikus koguses). Antud kontekstis võib osutada tähtsaks asjaolu, et ravim on mõeldud kasutamiseks üks või kaks korda ööpäevas, arvestades, et üks kord ööpäevas manustatavate ravimvormide opioidisisaldus on tavaliselt suurem.

Lisaks sellele leppis inimravimite komitee kokku, et kõigi teiste Euroopas turustatavate sarnaste ravimite infolehtedesse lisatakse farmakodünaamilise koostoime hoiatus. See on põhjendatud, sest farmakodünaamiline koostoime opioidi sisaldavate ravimite ja alkoholi vahel esineb ravimvormist sõltumata. Inimravimite komitee arutas veel farmakokineetilise hoiatuse lisamist juhtudel, kui võib eeldada veel teatavat ravimvormist tulenevat koostoimet. Selles osas märgiti, et nii *in vitro* kui ka *in vivo* toime vaheline korrelatsioon on enamikul juhtudest ebaselge, mistõttu oleks kohatu eeldada farmakokineetilist koostoimet. Seda näitavad selgelt olemasolevad andmed ühe ravimi kohta, mille korral *in vitro* koostoime oli tähtis, aga farmakokineetilised parameetrid ei erinenud olulisel määral inimestel, kes võtsid ravimit vee või alkoholiga (etüülselluloos N-50, C-tüüpi metakrüülhappe kopolümeeri, polüetüleenglükool 6000 ja dietüülfitaati sisaldav ravim).

Inimravimite komitee arutles ka selle üle, kui kasulik võib ravimi väljakirjutajatele olla farmakokineetiline hoiatus tooteinfos, mis põhineb *in vitro* andmetel. Arvestades asjaolu, et väljapakutud farmakodünaamiline hoiatus juba soovitab antud ravimeid koos alkoholiga mitte kasutada, ning võttes arvesse ka *in vitro* andmete puudusi ja raskusi nende tõlgendamisel ravimit väljakirjutavate arstide poolt, arvas enamik inimravimite komitee liikmeid, et alkoholiga kasutamise vältimise sõnum ei muutu patsientidele ja ravimit määravatele arstidele selgemaks, kui lisatakse *in vitro* andmete kirjeldusel põhineva farmakokineetilise hoiatus.

2. Inimravimite komitee arvamus ei olnud arvesse võtnud tema enda töörühmade (konkreetselt efektiivsuse ja kvaliteedi töörühma) varasemat soovitus, mida oli palunud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm ega olnud esitanud mitte ühtegi nõuetekohast põhjendust nende soovitude arvestamata jätmise kohta.

Oma 22. juuli 2010. aasta arvamuse vastuvõtmisel käesoleva menetluse kohta oli inimravimite komitee täiesti teadlik erinevate töörühmade seisukohtadest. Kvaliteedi töörühm soovitas, et võimaluse korral tuleb välja töötada ravimvormid, mille korral füüsikalis-keemiline sobimatus alkoholiga on välistatud. Kui see ei ole võimalik, soovitas kvaliteedi töörühm kasutada selgelt eristava sõnastuse lisamist ravimiinfolehti. Küsimusele, mida võib pidada kliiniliselt oluliseks koostoimeks alkoholiga, pidi vastama efektiivsuse töörühm. Efektiivsuse töörühm leidis, et tuleb arvestada kõige ebasoodsama stsenaariumiga, milleks on ravimi püsimine maos 1–2 tunni vältel ja võimalik kokkupuude alkoholi suure kontsentratsiooniga. Kui sellega kaasneb ravimi vabanemise kiirenemine, soovitas efektiivsuse töörühm kasutada hoiatusi ravimiinfolehtides ja kaaluda riskijuhtimise strateegia

kasutamist.

Oma detailsetes põhjendustes arvamuse ülevaatamiseks viitas müügiloa hoidja statistilisele analüüsile, mis näitab ettevõtte enda originaalravimi ja geneeriliste ravimite erinevat toimet manustamisel koos alkoholiga. See aspekt jääb antud menetluse raamidest väljapoole ega lisa mingeid uusi asjassepuutuvaid andmeid kõnealuse küsimuse aruteludesse. Käesoleva hindamismenetluse ülesanne ei ole mitte geneeriliste ja originaalravimite bioekvivalentsuse kinnitamine, vaid otsustamine, kas *in vitro* uuringutes täheldatud toime võib kujutada endast vastuvõetamatut riski patsientidele.

Hindamisel võttis inimravimite komitee arvesse erinevatel aegadel esitatud teavet. Tõsise koostoime tekkimise võimalus pärast alkoholi tarvitamist muutub aja kulgedes üha vähemtõenäolisemaks. See on tingitud maohappe ja sülje tekitatud lahjendusefektist ning mao tühjenemisest. Seda on näidanud tervetel vabatahtlikel läbi viidud mao ja kaksteistsõrmiksoole alkoholisisalduse mõõtmine pärast alkoholi tarvitamist. Mao etanoolisisaldus vähenes pärast alkoholi tarvitamist kiiresti – 10 minutiga 70% (Levitt *et al.*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Alkoholi tarvitamisel koos toiduga mao tühjenemine alkoholist pikeneb, kuid on endiselt märkimisväärne (50–60% ühe tunniga, Levitt, 1977 ja Cortot *et al.*, *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. Inimravimite komitee järeldused olid meelevaldsed. Esiteks ei ole arvamuses toodud teavet heakskiitmise kriteeriumite kohta, mida kasutada opioidi ja alkoholi farmakokineetilise koostoime kliinilise olulisuse hindamisel. Teiseks ei ole inimravimite komitee lähenemine alkoholi koostoimele sama mis lähenemisviis koostoimetele toiduga.

Arvamuses ei ole esitatud teavet farmakokineetilise koostoime heakskiitmise kriteeriumite kohta, sest standardseid kriteeriume selle hindamiseks ei ole käesoleval ajal olemas.

Oluline on ka veel see, et nii *in vitro* kui ka *in vivo* toime vaheline seos ei ole enamiku ravimite korral kindel. Eelpool öeldust nähtub, et esitatud andmed alkoholi *in vitro* toime kohta antud ravimite lahustuvusprofiilile ning sellest tulenevad soovitusel müügiloa peatamiseks ja ravimvormi muutmiseks kehtivad üksnes nende ravimite kohta, mille korral *in vitro* täheldatud koostoime võib endast kujutada tõsist ohtu patsientidele.

Oma detailsetes põhjendustes arvamuse ülevaatamiseks viitas müügiloa hoidja ühe teise tootja ravimile, mille korral oksükodooni vabanemine alkoholi toimele kiireneb ja mis võib seega olla võimaliku kliiniliselt olulise koostoime näiteks. Arvamuse ülevaatamist nõudnud müügiloa hoidja esitatud andmete põhjal antud ravimi kohta algab toimeaine kiirenenud vabanemine umbes 30 minutit pärast kokkupuudet alkoholiga. Väidetavalt vabaneb ravimi ühetunnise kokkupuutumise korral umbes 24%-lise alkoholiga 76,5% selles olevast oksükodooni annusest. Sellise lahustuvusprofiiliga ravimi kohta ei saa öelda, et see käitub nagu toimeaine kiire vabanemisega ravimvorm.

Sarnane lahustuvusuuring 2007. aastast näitas, et pärast 60 minutit oli võrdlusravimi (mida müügiloa hoidja hindas ohutuks ravimiks) lahustuvuse määr alkoholiga kokkupuutumisetega isegi kõrgem kui eelpool viidatud teise tootja ravimi korral täheldatud lahustuvuse määr kokkupuutel 20%-lise alkoholiga.

Siinjuures on tähtis märkida, mida näitavad müügiloa hoidja esitatud andmed teise tootja ravimi kohta. Nimelt ei täheldatud alkoholi suurimat toimet mitte suurima uuritud kontsentratsiooni (40%) juures, vaid kontsentratsioonide vahemikus 28–32%. See illustreerib veelkord kujukalt esitatud andmete piiratust.

Kõike eelpool öeldut arvesse võttes, sealhulgas olemasolevate andmete piiratus ja teadusliku informatsiooni praegune tase, ei saa inimravimite komitee antud hetkel välja pakkuda üldisi soovitusi alkoholi farmakokineetilise koostoime kliinilise olulisuse kriteeriumite kohta.

Veel väitis müügiloa hoidja oma põhjendustes arvamuse ülevaatamiseks, et inimravimite komitee arvamus ei olnud järjekindel oma lähenemisviisi osas koostoimetele alkoholi ja toiduga.

On hästi teada, et toit võib mõjutada ravimite farmakokineetilisi parameetreid. Tuleb aga rõhutada, et koostoimeid toiduga on hinnatud *in vivo*, mistõttu andmed toidu mõju kohta kirjeldavad nii täpselt kui võimalik koostoime tõelist ulatust. Toiduga seotud kõrvaltoimeid võetakse arvesse ning neist antakse

teada ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi infolehes nii arstidele kui ka patsientidele.

Alkoholi osas pärineb enamik olemasolevaid andmeid ainult *in vitro* uuringutest, mistõttu ei saa ülalpool kirjeldatud põhjustel eeldada, et need on täpselt reprodutseeritavad ka *in vivo*. Arvestades asjaolu, et väljapakutud farmakodünaamiline hoiatus juba soovitab antud ravimeid koos alkoholiga mitte kasutada, ning võttes arvesse ka *in vitro* andmete puudusi ja raskusi nende tõlgendamisel ravimit väljakirjutavate arstide poolt, arvas enamik inimravimite komitee liikmeid, et alkoholiga kasutamise vältimise sõnum ei muutu patsientidele ja ravimit määravatele arstidele selgemaks, kui lisatakse *in vitro* andmete kirjeldusel põhineva farmakokineetilise hoiatus.

Seetõttu leiab inimravimite komitee, et tema arvamus ei ole ebajärjekindel; esiteks seetõttu, et alkoholi korral kehtib soovitus mitte võtta antud ravimeid koos alkoholiga sõltumata ravimvormist, ja teiseks põhjusel, et erinevalt alkoholist kajastab ravimi omaduste kokkuvõttes toodud teave koostoimete kohta toiduga *in vivo* uuringute andmeid. Seetõttu on sellel arstile ja patsiendile selge lisandväärtus.

4. Arvamus ei olnud piisavalt motiveeritud. Näiteks oli osade ravimvormide toime eeldamisel lähtutud üksnes nende abiainete sisaldusest; selles mõttes ei olnud inimravimite komitee arvesse võtnud 23. juunil 2010 suulisel kuulamisel esitatud tõendusmaterjali, et sellised eeldused ei ole korrektsed.

Modifitseeritud vabanemisega ravimite oodatav lahustuvuse suurenemise määr tuleneb asjaolust, et nende modifitseeritud vabanemise süsteem muutub alkoholi tõttu ebastabiilseks. Selle fenomeni täpne ulatus sõltub konkreetsest ravimvormist, täpsemalt ravimis kasutatud abiainete füüsikalistest omadustest ja ravimi tootmisprotsessist. Samas on selge, et juhtudel, kui täheldati suurima ulatusega *in vitro* koostoimet, sai seda selgitada ravimvormis kasutatud abiainete hea lahustuvusega alkoholis.

Müügiloa hoidja viitas oma põhjendustes arvamuse ülevaatamiseks Smithi jt uuringule (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media*, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) oma väite tõestamiseks, et ravimvormide korral ei saa vastavaid andmeid esitamata eeldada alkoholi mõju puudumist.

Oma esialgses arvamusel ei järeldanud inimravimite komitee, et alkohol ei mõjutanud analüüsitud ravimvorme. Arvamusel on selgelt öeldud, et 50% ravimvormide korral täheldati *in vitro* koostoimet alkoholiga. Arutluse all olev küsimus on aga antud juhul see, kas täheldatud koostoimete ulatus on sellisel määral kliiniliselt oluline, et see võiks endast kujutada suurt ohtu patsientidele.

Siinjuures väärib veel märkimist ülalmainitud artikli autorite järeldus, et „*in vitro* lahustuvus võib anda teavet ravimvormi stabiilsuse kohta tarbitud alkoholi suhtes“, kuid selles ei ole siiski esitatud soovitusi konkreetsete ravimite osas. Seda on näha autorite järeldusest, et „seoste mõistmiseks annuse vormi, ravimvormi ja konfiguratsiooni ning ravimi vabanemise kohta etanooli olemasolul on vaja täiendavaid uuringuid“.

Võttes arvesse müügiloa hoidja detailseid põhjendusi arvamuse ülevaatamiseks ja esitatud argumente, ettekandjate järeldusi, inimravimite komitees aset leidnud teaduslikke arutelusid ning ajutise ekspertide koosoleku järeldusi koos müügiloa hoidja tõstatatud küsimustega, otsustas inimravimite komitee, et polümetakrülaad-trietüültsitraatkatet sisaldavad ravimid on tavatingimustel kasutamisel ohtlikud. Ülejäänud ravimite korral tuleb muuta ravimiinfot, lisades sinna hoiatuse ja soovitusel vältida samaaegset kasutamist koos alkoholiga. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et tema 22. juuli 2010. aasta arvamusel ei ole põhjust muuta.

Ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas parandatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles WHO III astme valuravis (intensiivne püsiv valu, mis varasematele ravimitele ei reageeri) kasutatavaid toimeainet modifitseeritult vabastavaid opioide sisaldavaid ravimeid;
- komitee arutas kõiki müügiloo hoidjate esitatud kättesaadavaid andmeid;
- komitee leidis, et farmakodünaamiline koostoime opioidi sisaldavate ravimite ja alkoholi vahel võib tekkida sõltumata ravimvormist;
- komitee võttis arvesse teavet, et kirjanduses avaldatud andmete kohaselt kasutab suur protsent antud ravimeid võtvatest patsientidest vastavatest hoiatustest ja vastunäidustustest hoolimata samal ajal alkoholi;
- komitee arutas, et ravimvormidel, mille toimeaine modifitseeritult vabastamine ei põhine polümetakrülaad-trietüültsitraatkattel, ei ole põhjust eeldada märkimisväärset koostoimet alkoholiga, mis tavatingimustel kasutamisel võiks olla ohtlik;
- komitee leidis siiski, et kuna võib esineda farmakodünaamiline koostoime alkoholiga, peaks ülalmainitud ravimite pakendi ravimiinfo selgelt ja ühtlustatult kirjeldama farmakodünaamilist koostoimet opioide sisaldavate ravimite ja alkoholi vahel,

soovitas inimravimite komitee muuta müügiluba, millele vastavad ravimi omaduse kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased lõigud on esitatud III lisas.

Et mitte kõigi selles ülevaates käsitletud ravimite kohta ei esitatud andmeid, peavad riiklikud pädevad asutused tagama igas liikmesriigis vastavate meetmete võtmise heakskiidetud modifitseeritud vabanemisega ravimite vallas.

Müügiloa peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas parandatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles WHO III astme valuravis (intensiivne püsiv valu, mis varasematele ravimitele ei reageeri) kasutatavaid toimeainet modifitseeritult vabastavaid opioide sisaldavaid ravimeid;
- komitee arutas kõiki müügiloa hoidjate esitatud kättesaadavaid andmeid;
- komitee märkis, et farmakodünaamiline koostoime opioide sisaldavate ravimite ja alkoholi vahel võib tekkida ravimvormist sõltumata;
- komitee arvestas ka asjaolu, et alkoholi juuresolek mõjutab märkimisväärselt nende ravimite lahustuvusprofiili, mille toimeaine modifitseeritult vabastamise mehhanismi aluseks on polümetakrülaad-trietüültsitraatkate. See põhjustab enamiku toimeaine kiire ja kontrollimatu vabanemise, mille 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;
- komitee asus seisukohale, et WHO III astme valuravis kasutatavad toimeainet modifitseeritult vabastavaid opioide sisaldavaid ravimid, mille toimeaine modifitseeritud vabastamine põhineb polümetakrülaad-trietüültsitraatkattel, on muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 järgi tavapärastes kasutustingimustes kahjulikud,

soovitas inimravimite komitee seetõttu peatada nende WHO III astme valuravis (intensiivne püsiv valu, mis varasematele ravimitele ei reageeri) kasutatavate toimeainet modifitseeritult vabastavate suukaudsete opioidide müügiloa, mille toimeaine modifitseeritud vabastamine põhineb polümetakrülaad-trietüültsitraatkattel (vt I lisa).

Peatamise lõpetamiseks peavad müügilubade hoidjad esitama andmed, et ravimi ravimvormi on muudetud, et ravimil on praegu kehtiva müügiloaga ravimiga sama kvaliteedi-, ohutus- ja efektiivsusprofiili korral toimeaine vastuvõetav vabastamisprofiil, kuid puudub kliiniliselt oluline koostoime alkoholiga. Uue ravimvormi peab kinnitama asjaomase liikmesriigi riiklik pädev asutus (vt IV lisa).