

## LIITE II

*Euroopan lääkeviraston esittämät tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle tai valmisteyhteenvedojen, pakkausselosteen ja myyntipäällyksmerkintöjen muuttamiselle*

# Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Maailman terveysjärjestön (WHO) kivunhoitoasteikon luokkaan III (voimakas jatkuva kipu, johon aiempi lääkitys ei ole tehonnut) kuuluvia opioidien oraalisia depotvalmisteita (ks. liite I)

## 1. Johdanto

Euroopan komissio pani 18. syyskuuta 2009 vireille muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn.

Oksikodonia sisältävien valmisteiden myyntiluvan myöntämismenettelyjen yhteydessä otettiin esille alkuperäislääkkeen ja rinnakkaisvalmisteiden turvallisuusprofiilien mahdolliset erot kyseisten valmisteiden ja alkoholin yhteisvaikutuksessa. Euroopan komissio pyysi lääkevalmistekomiteaa määrittämään, edellyttivätkö voimakkaiden opioidien oraalisten depotvalmisteiden ja alkoholin yhteisvaikutuksen seuraukset erityistoimia.

Niinpä Euroopan komissio pyysi lääkevalmistekomitealta lausuntoa siitä, tuleeko WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III (voimakas jatkuva kipu, johon aiempi lääkitys ei ole tehonnut) kuuluvien (morfiinia, oksikodonia, fentanyyliä tai hydromorfonia sisältävien) oraalisten depotvalmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, evätä toistaiseksi vai peruuttaa.

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".

WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III kuuluvien, voimakkaan kivun hoitoon tarkoitettujen valmisteiden myyntiluvan haltijoita pyydettiin toimittamaan tietoja valmisteista, jotta kunkin valmisteen mahdollinen dose dumping -riski voitaisiin selvittää. WHO:n asteikon luokkaan III kuuluvat fentanyyli, hydromorfon, morfiini ja oksikodoni, joskaan millään oraalisella fentanyyliä sisältävällä depotvalmisteella ei ole voimassa olevaa myyntilupaa EU:ssa, sillä fentanyylin oraalinen annostus ei ole järkevää merkittävän ensikierron metabolian vuoksi.

## 2. Laatuongelmat

Liukenemistiedot toimitettiin kahdesta hydromorfonin hitaasti lääkeainetta vapauttavasta lääkemuodosta, neljästä oksikodonin hitaasti lääkeainetta vapauttavasta lääkemuodosta ja seitsemästä morfiinia sisältävästä hitaasti lääkeainetta vapauttavasta lääkemuodosta.

Viisikymmentä prosenttia testattujen valmisteiden lääkemuodoista reagoi alkoholiliuoksiin *in vitro*. Alkoholin vaikutus liukenemisnopeuteen oli yleensä lievä lukuun ottamatta yhtä morfiinin lääkemuotoa (kerran vuorokaudessa otettavat morfiinikapselit). Kyseinen morfiinin lääkemuoto, jonka depotmekanismina toimii polymetakrylaatti-trietyylisitraattipäälyste, on tunnistettu valmisteeksi, jonka yhteisvaikutus alkoholin kanssa voi aiheuttaa dose dumping -riskin. *In vitro* -tiedot osoittivat, että 80 prosenttia lääkeaineesta vapautuu 15 minuutissa 20-prosenttisessä alkoholiliuoksessa. Polymetakrylaatti-trietyylisitraattipohjainen lääkemuoto reagoi erittäin herkästi alkoholiin, ja depotominaisuudet häviävät pian alkoholialtistuksen jälkeen, jolloin lääkemuoto muistuttaa lääkeainetta välittömästi vapauttavaa lääkemuotoa.

Suuret alkoholipitoisuudet vaikuttivat myös merkittävästi hydromorfonia sisältävän valmisteen, jonka depotmekanismina on ammoniummetakrylaatti-kopolymeeri tyyppi B (Eudragit RS), liukenemiseen *in vitro*. Kyseistä valmistetta ei ole ikinä ollut myynnissä.

Alkoholi ei vaikuttanut merkittävästi muihin depotmekanismeihin.

### 3. Kliiniset kysymykset

Useimmista arvioituista valmisteista toimitettiin ainoastaan *in vitro* -tietoja. Muutamassa tapauksessa myyntiluvan haltija esitti myös *in vivo* -tutkimusten tulokset ja/tai tietoja ilmoitetuista haittavaikutuksista, jotka saattoivat liittyä valmisteen ja alkoholin samanaikaiseen käyttöön.

*In vivo* -tutkimukset, jotka koskivat tyyppiin B ammoniummetakrylaatti-kopolymeeriin perustuvaa hydromorfonin lääkemuotoa, vahvistivat saadut *in vitro* -tiedot, joiden mukaan alkoholi vaikuttaa kyseiseen lääkemuotoon.

Toinen tutkimus, joka käsitteli selluloosa-asetattiin 398-10 ja makrogoliin 3350 pohjautuvaa hydromorfonivalmistetta, vahvisti *in vitro* -tutkimusten päätelmät, joiden mukaan alkoholin samanaikaisella käytöllä on hyvin rajallinen vaikutus farmakokineettisiin parametreihin.

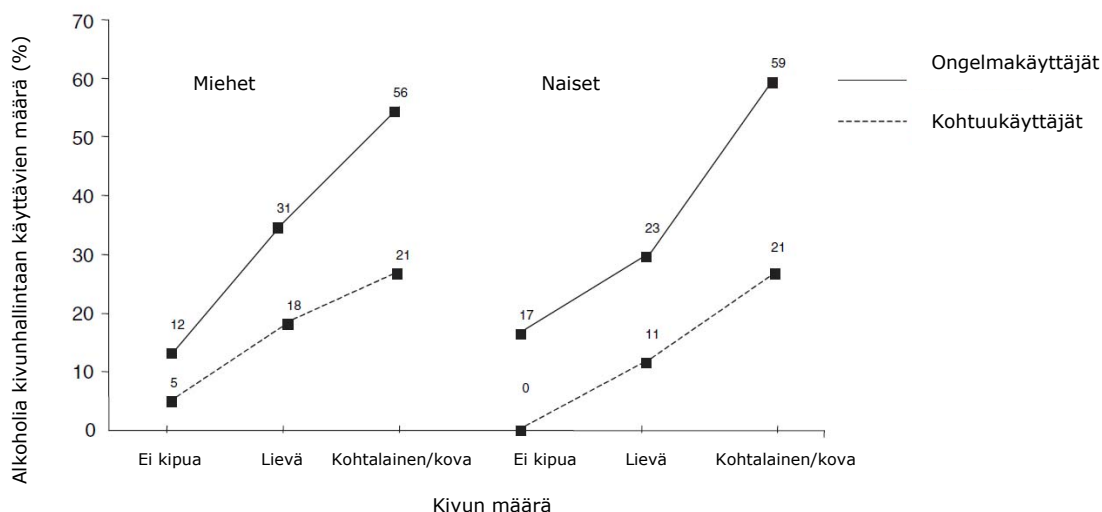
Ainoan morfiinivalmistetta (etyyliselluloosa N-50, metakryylihapo-kopolymeeri tyyppi C, polyeteeniglykoli 6000 ja dietyyliftalaatti) koskevan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että suhteellisen runsaalla alkoholimäärällä ei ole lähes lainkaan vaikutusta *in vivo*.

Alkoholin ja opioidivalmisteiden yhteisvaikutuksista on tehty muutamia ilmoituksia, joista suurin osa koski tahallista yliannostusta tai väärinkäyttöä yhdessä muiden valmisteiden kanssa ja joista osa johti kuolemaan. Valmisteiden tyyppiin ja niitä käyttävän potilasryhmän vuoksi on otettava huomioon, ettei läheskään kaikista tapauksista tehdä ilmoitusta.

Alkoholin käyttö on 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 iäkästä potilasta, joiden juomatavat vaihtelivat (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777–86). Kohorttiin kuului sekä ongelma- että kohtuukäyttäjiä. Kummatkin ryhmät ilmoittivat käyttävänsä alkoholia kivunhallintaan, joskin jälkimmäisessä ryhmässä alkoholin käyttö oli vähemmän runsasta (katso kuva 1). Lähtötilanteen kipu ennakoiti olennaisesti alkoholin kulutusta 3 vuoden seurantajakson aikana.



**Kuva 1** Alkoholin käyttö kivunhallintaan ongelma- ja kohtuukäyttäjien parissa

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

Vaikka voidaan väittää, että itselääkitykseen 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. Kyseiseen tutkimukseen osallistujilta (5292 vastaajaa) kysyttiin edeltävällä viikolla nautittujen alkoholiannosten määrää sekä humalajuomiskertojen määrää edellisen kuukauden aikana. Noin 20 % vastaajista ilmoitti kärsivänsä kroonisesta (yli kuusi kuukautta kestäneestä) kivusta. Kroonisen kivun ja alkoholin käytön välistä suhdetta kuvataan seuraavassa taulukossa.

## Taulukko 2

Logististen monimuuttuja-regressioanalyysien tulokset, jotka osoittavat kroonisen kivun ja alkoholin käytön välisen yhteyden

	%	Or <sup>a</sup>	95 % CI	η
<i>Suuri alkoholinkulutus<sup>b</sup></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</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

<sup>a</sup> Mukautettu sukupuolen, iän ja kouluopetuksen sekä ammatillisen koulutuksen mukaan.

<sup>b</sup> Viikkokulutus: miehet >21 annosta, naiset >14 annosta.

<sup>c</sup> 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 %) ja juovansa humalahakuisesti vähintään kerran kuussa (22,3 %) voimassa olevista varoituksista huolimatta.

## 4. Riski-hyötysuhde

Kun kaikki toimitetut tiedot otetaan huomioon, voidaan päätellä, että valtaosalla Euroopan unionin oraalisista depot-opioidivalmisteista ei ole merkittävää yhteisvaikutusta alkoholin kanssa.

Vaikka farmakodynaamista yhteisvaikutusta alkoholin kanssa voi ilmetä lääkemuotoon katsomatta, farmakokineettinen yhteisvaikutus ei ole valtaosassa tapauksista kliinisesti niin merkittävä, että se antaisi aihetta tuotetietojen sanamuodossa ehdotettua laajempiin toimenpiteisiin. Alkoholiliuokset

vaikuttavat viiteenkymmeneen prosenttiin arvioiduista lääkemuo-doista *in vitro*, mutta alkoholin vaikutus liukenemiseen on useimmiten lievä.

Poikkeuksena on yksi morfiinilääkemuoto, jonka depot-mekanismi on **polymetakrylaatti-trietyylisitraattipäällyste** ja jonka yhteisvaikutus alkoholin kanssa voi aiheuttaa dose dumping -riskin. Tämän valmisteen liukenemisprofiili (80 % liuennutta lääkeainetta 15 minuutissa 20-prosenttisessa alkoholissa) ylittää Euroopan farmakopeassa tavanomaisesti liukeneville valmisteille asetetut rajat (NLT 75 % liuennutta vaikuttavaa ainetta 45 minuutissa). Kun kyseiseen liukenemismekanismiin perustuvat lääkevalmisteet on lisäksi tarkoitettu kerran päivässä annosteltaviksi, morfiinipitoisuus on suuri, joten dose dumping -ilmiöstä johtuvien haittavaikutusten riski on myös suurempi.

Myös kerran päivässä annosteltavaan hydromorfonin lääkemuo-toon, jota ei ole myynnissä EU:n alueella, havaittiin olevan merkittävää vaikutusta.

Olemassa olevien tietojen sekä opioidihoitoa saavien potilaiden alkoholinkäytöstä julkaistujen tietojen perusteella komitea katsoo, että voimassa olevat varoitukset ja haittavaikutukset eivät suojaa potilaita riittävästi havaitulta polymetakrylaatti-trietyylisitraatti-lääkemuo-don ja alkoholin merkittävältä yhteisvaikutukselta. Komitea katsoo myös, että riskiä vähentävät lisätoimet eivät riitä poistamaan huolenaihetta.

Siksi tätä tiettyä lääkemuo-toa saavilla potilailla on merkittävästi suurentunut riski saada vakavia haittavaikutuksia, kuten hengityslama ja kuolema.

Alkoholin käytön ei havaittu aiheuttavan merkittävää dose dumping -riskiä muiden Euroopan markkinoilla olevien vahvojen oraalisten depot-opioidivalmisteiden (lääkemuo-tojen, jotka eivät sisällä polymetakrylaatti-trietyylisitraattia) osalta. Kaikkia näitä valmisteita käytettäessä voi kuitenkin esiintyä farmakodynaamista yhteisvaikutusta, mikä tulee mainita yhtenäisellä tavalla kaikkien valmisteiden valmisteyhteenvedossa. Useimpien valmisteiden valmisteyhteenvedoissa on jo varoituksia ja viittauksia kyseiseen yhteisvaikutukseen, mutta sanamuoto on yhtenäistettävä, jotta tekstien vaikutus on sama.

Tähän menettelyyn sisältyvä arviointi antoi yleiskatsauksen Euroopan unionissa käytettyjen oraalisten opioidivalmisteiden depot-mekanismeista. Kaikkien WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III kuuluvien oraalisten depot-opioidivalmisteiden myyntilupien haltijat eivät toimittaneet tietoja, joten ei voida taata, että kaikki EU:ssa hyväksytyt valmisteet on arvioitu. Niinpä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on määritettävä jäsenvaltiossa hyväksytyjen valmisteiden depot-mekanismien perusteella, mihin toimiin kunkin yksittäisen valmisteen osalta on ryhdyttävä.

## 5. Uudelleenkäsittelyn menettely

Lääkevalmistekomitean 22. heinäkuuta 2010 antaman lausunnon johdosta yksi myyntiluvan haltija toimitti yksityiskohtaiset perustelut lausunnon uudelleenkäsittelyä varten.

Myyntiluvan haltija esitti näkemyksensä seuraavaa:

1. Lääkevalmistekomitea ei ollut käsitellyt lisäriskiä, joka potilaille aiheutuu opioidien depotmuodoista, jotka ovat vertailuvalmistetta herkempiä alkoholille, vaikka niistä ei ole lisähyötyä potilaalle.
2. Lausunnossa ei otettu huomioon lääkevalmistekomitean omien työryhmien (EWP:n ja QWP:n) aiempia neuvoja, joita lääkevalmisteiden koordinoitiryhmä CMD(h) oli pyytänyt. Lausunnossa ei myöskään annettu asianmukaisia syitä olla ottamatta kyseisiä neuvoja huomioon.
3. Lääkevalmistekomitean johtopäätökset olivat mielivaltaisia. Lausunnossa ei ole lainkaan tietoja siitä, millaisia hyväksyttävyysskriteerejä tulee soveltaa suhteessa farmakokineettiseen yhteisvaikutukseen alkoholin kanssa ja sen kliiniseen merkitykseen. Lisäksi lääkevalmistekomitean suhtautuminen yhteisvaikutukseen alkoholin kanssa on epäjohdonmukainen siihen nähden, miten lääkevalmistekomitea suhtautuu ruoan yhteisvaikutukseen.
4. Lausunto ei ollut asianmukaisesti perusteltu. Erityisesti lausunnossa oli olettamuksia joidenkin lääkemuo-tojen vaikutuksesta vain apuaineiden perusteella. Tässä suhteessa lääkevalmistekomitea ei

ottanut huomioon suullisessa kuulemisessa 23. kesäkuuta 2010 annettuja todisteita siitä, että tällaiset oletukset ovat virheellisiä.

Lääkevalmistekomitea kutsui myyntiluvan haltijan pyynnöstä koolle ad-hoc -asiantuntijakokouksen, johon osallistui tekniikan/lääkemuotojen, farmakokinetiikan ja kliinisen/lääketieteellisen käytännön asiantuntijoita. Kokouksessa oli tarkoitus antaa konsultaatiopohjalta vastauksia tiettyihin kysymyksiin, jotka liittyivät uudelleen käsittelyn perusteisiin.

Arvioituaan myyntiluvan haltijan toimittamat uudelleen käsittelyn perusteet, esittelijöiden arviointiraportit, ad hoc -asiantuntijakokouksen johtopäätökset sekä myyntiluvan haltijan ilmaisemat huolenaiheet ad hoc -asiantuntijakokouksen johtopäätöksistä ja kaikista tiedoista, jotka toimitettiin lausuntomenettelyn aikana, lääkevalmistekomitea käsittelee kaikkia toimitettuja perusteita:

**1. Lääkevalmistekomitea ei ollut käsitellyt lisäriskiä, joka potilaille aiheutuu opioidien depotmuodoista, jotka ovat vertailuvalmistetta herkempiä alkoholille, vaikka niistä ei ole lisähyötyä potilaalle.**

Lääkevalmistekomitea käsittelee potilaille koituvaa lisäriskiä alkuperäisessä lausunnossaan, ja sen seurauksena annettiin suositus sellaisten lääkemuojojen myyntilupien peruuttamisesta ja sellaisten lääkemuojojen uudistamisesta, joissa yhteisvaikutus oli niin merkittävä, että valmisteet muistuttavat välittömästi vapautuvaa lääkemuojoa (vaikka ne sisältävätkin depotlääkemuojoille asianmukaisen annoksen opioidia). Tässä yhteydessä saattaa olla merkittävää, että valmiste on tarkoitettu käytettäväksi kerran tai kahdesti vuorokaudessa, kun huomioon otetaan kerran vuorokaudessa otettavien lääkemuojojen tavallisesti sisältämä suurempi annos.

Lisäksi lääkevalmistekomitea hyväksyi farmakodynaamisen varoituksen lisäämisen kaikkiin muihin Euroopan markkinoilla olevien valmisteiden tuotetietoihin. Tämä on perusteltua sillä perusteella, että opioidivalmisteiden ja alkoholin välistä farmakodynaamista yhteisvaikutusta saattaa tapahtua lääkemuojoon katsomatta. Lääkevalmistekomitea käsittelee myös mahdollisuutta lisätä farmakokineettinen varoitus niissä tapauksissa, joissa jonkinasteista yhteisvaikutuksen lisääntymistä voidaan epäillä lääkemuojojen vuoksi. Tämän osalta pantiin merkille, että *in vitro* - *in vivo* -vastaavuussuhde on epäselvä useimmissa tapauksissa, ja siksi oletuksia farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta ei voi tehdä. Tämä käy selvästi ilmi yhden tietyn valmisteen tuotetiedoista. Kyseisen valmisteen tapauksessa yhteisvaikutus *in vitro* on merkittävä, mutta farmakokineettiset parametrit eivät poikenneet merkittävästi toisistaan koehenkilöillä, jotka ottivat valmistetta veden tai alkoholin (etyyliselluloosa N-50, metakryylihapo-kopolymeeri tyyppi C, polyetyleeniglykoli 6000 ja dietyyliftalaatti) kanssa.

Komitea harkitsi myös tuotetietoihin lisättävän *in vitro* -tietoihin viittaavan farmakokineettisen varoituksen hyödyllisyyttä lääkettä määrääville lääkäreille ja potilaille. Otettuaan huomioon sen, että ehdotettu farmakodynaaminen varoitus sisältää jo neuvon olla käyttämällä alkoholia samanaikaisesti lääkevalmisteen kanssa, *in vitro* -tietojen vähäisyyden sekä sen, että niiden tulkitseminen on vaikeaa lääkettä määrääville lääkäreille, komitean enemmistö katsoi, että varoituksen lisääminen farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta *in vitro* -tietojen kuvauksen perusteella ei selkiyttäisi viestiä potilaille ja lääkettä määrääville lääkäreille tarpeesta välttää lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa.

**2. Lausunnossa ei otettu huomioon lääkevalmistekomitean omien työryhmien (EWP:n ja QWP:n) aiempia neuvoja, joita lääkevalmisteiden koordinoitiryhmä CMD(h) oli pyytänyt. Lausunnossa ei myöskään annettu asianmukaisia syitä olla ottamatta kyseisiä neuvoja huomioon.**

Lääkevalmistekomitea oli täysin tietoinen eri työryhmien näkemyksistä laatiessaan lausuntoaan, jonka se antoi 22. heinäkuuta 2010 tässä menettelyssä. QWP:n neuvon mukaan lääkemuojoja tulisi mahdollisuuksien mukaan kehittää niin, että fysikaalis-kemiallinen yhteensopimattomuus alkoholin kanssa vältetään. Niitä tapauksia varten, joissa tämä ei ole mahdollista, QWP suosittelee asiaa koskevan sanamuodon lisäämistä tuotetietoihin. Kysymys kliinisesti merkittävästä yhteisvaikutuksesta alkoholin kanssa jätettiin EWP:n ratkaistavaksi. EWP neuvoi ottamaan huomioon pahimman mahdollisen tapauksen, jossa viipymä mahassa on 1–2 tuntia ja mahdollisuus altistua suurelle alkoholipitoisuudelle on suuri. Tämän johdosta EWP suosittelee harkittavaksi varoitusten lisäämistä myyntipäällyksmerkintöihin ja riskinhallintastrategioita tapauksissa, joissa nopeutunut lääkeaineen vapautuminen on mahdollista.

Myyntiluvan haltija viittasi yksityiskohtaisissa uudelleen käsittelyn perusteissaan tilastoanalyysiin, joka vahvisti alkoholin erilaisen vaikutuksen geneeriseen lääkevalmisteeseen ja alkuperäisvalmisteeseen. Tämä näkökohta ei kuulu tämän menettelyn piiriin eikä tarjoa käsiteltävää kysymystä koskevia tietoja. Tässä arvioinnissa on tärkeämpää selvittää, muodostaako havaittu vaikutus *in vitro* potilaille sellaisen riskin, jota ei hyväksyä, kuin vahvistaa, että geneerinen lääkevalmiste ja alkuperäisvalmiste ovat biologisesti samanarvoiset.

Lääkevalmistekomitea otti arvioinnissaan huomioon eri ajankohtia koskevat toimitetut tiedot. Merkittävä yhteisvaikutus alkoholin nauttimisen seurauksena vähenee ajan myötä mahanesteen ja syljen laimentavan vaikutuksen sekä mahan tyhjenemisen vuoksi. Tämä on osoitettu mahan ja pohjukaissuolen etanolipitoisuuden mittauksilla alkoholin nauttimisen jälkeen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Etanolipitoisuus mahassa putosi nopeasti (70 prosenttia 10 minuutissa) alkoholin nauttimisen jälkeen (Levitt et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273: 951–957, 1997). Aterian kanssa alkoholin poistuminen mahasta viivästyy, mutta on silti huomattavan nopeaa (50–60 prosenttia tunnissa, Levitt, 1997, ja Cortot et al., *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31: 343–48).

**3. Lääkevalmistekomitean johtopäätökset olivat mielivaltaisia. Lausunnossa ei ole lainkaan tietoja siitä, millaisia hyväksyttävyysskriteerejä tulee soveltaa suhteessa farmakokineettiseen yhteisvaikutukseen alkoholin kanssa ja sen kliiniseen merkitykseen. Lisäksi lääkevalmistekomitean suhtautuminen yhteisvaikutukseen alkoholin kanssa on epäjohdonmukainen siihen nähden, miten lääkevalmistekomitea suhtautuu ruoan yhteisvaikutukseen.**

Lausunto ei sisällä tietoja hyväksyttävyysskriteereistä, joita tulee soveltaa farmakokineettisten yhteisvaikutusten kliinisen merkityksen yhteydessä, koska tässä yhteydessä noudatettavia vakioiteereitä ei ole.

Lisäksi IVIV-vastaavuussuhde on tällä hetkellä epävarma useimpien valmisteiden osalta. Edellä mainitusta seuraa, että esitetyt tiedot alkoholin vaikutuksista *in vitro* näiden valmisteiden liukenemisprofiiliin eivät välttämättä ole luotettava ennuste vaikutuksista *in vivo*. Tämän vuoksi suosituksia esimerkiksi valmisteiden myyntilupien peruuttamisesta tai lääkemuodon muuttamisesta tulee antaa vain sellaisista valmisteista, joiden yhteisvaikutukset *in vitro* ovat niin merkittäviä, että valmisteiden katsotaan aiheuttavan vakavan riskin potilaille.

Myyntiluvan haltija viittasi yksityiskohtaisissa uudelleen käsittelyn perusteissaan kilpailevaan valmisteeseen, jossa oksikodonin vapautuminen kiihtyy alkoholin vaikutuksesta, esimerkkinä mahdollisesti kliinisesti merkittävästä yhteisvaikutuksesta. Uudelleen käsittelyä pyytäneen myyntiluvan haltijan kilpailevasta valmisteesta toimittamien tietojen mukaan kyseisessä valmisteessa on havaittavissa merkkejä vaikuttavan aineen vapautumisen kiihtymisestä noin 30 minuutin kuluttua alkoholille altistumisesta, ja sen väitetään vapauttavan 76,5 prosenttia oksikodonista yhden tunnin kuluessa alkoholille altistumisesta alkoholipitoisuuden ollessa noin 24 prosenttia. Valmisteen, jonka liukenemisprofiili on tällainen, ei voida katsoa olevan vaikuttavan aineen välittömästi vapauttava lääkemuoto.

Samankaltainen vuonna 2007 tehty liukenemistutkimus osoitti kuitenkin, että 60 minuutin kohdalla vertailuvalmisteen (jonka myyntiluvan haltija katsoo olevan turvallinen valmiste) liukenemisnopeus oli itse asiassa suurempi ilman alkoholia kuin esitetyn kilpailevan valmisteen liukenemisnopeus 20 prosentin alkoholipitoisuudelle altistettuna.

On pantava merkille, että myyntiluvan haltijan tästä kilpailevasta valmisteesta esittämässä tiedoissa alkoholin vaikutus ei ollut merkittävin suurimmilla testatuilla alkoholipitoisuuksilla (40 prosenttia), vaan pitoisuuksilla 28–32 prosenttia. Myös tämä on osoitus esitettyjen tietojen rajallisuudesta.

Kaikista edellä mainituista näkökohdista (käytettävissä olevien tietojen rajallisuus ja tieteellisen tiedon nykyinen tila mukaan luettuina) seuraa, ettei komitea voi tässä vaiheessa päättää yleisistä suosituksista hyväksyttävyysskriteerien suhteen, joita tulee soveltaa suhteessa alkoholin farmakokineettisten yhteisvaikutusten kliiniseen merkitykseen.

Myyntiluvan haltija katsoi uudelleen käsittelyn perusteissaan lisäksi, että lääkevalmistekomitean lausunto oli epäjohdonmukainen suhtautumisessa alkoholin ja ruoan yhteisvaikutuksiin.

Ruoan tiedetään voivan vaikuttaa lääkevalmisteiden farmakokineettisiin parametreihin. Tässä on tärkeää huomata, että ruokaan liittyvien yhteisvaikutusten vaikutukset mitataan *in vivo*, ja että siksi

ruoan vaikutusta koskevat tiedot kuvaavat mahdollisimman tarkasti yhteisvaikutuksen todellista laajuutta. Ruokaan liittyvät yhteisvaikutukset otetaan huomioon ja esitetään valmisteyhteenvedossa ja pakkauselosteessa potilaiden ja lääkettä määrävien lääkäreiden hyödyksi.

Alkoholin osalta suurin osa käytettävissä olevista tiedoista liittyy vain testeihin *in vitro*, eikä niitä siksi voi edellä mainittujen syiden vuoksi tulkita suoraan *in vivo*. Otettuaan huomioon sen, että ehdotettu farmakodynaaminen varoitus sisältää jo neuvon olla käyttämällä alkoholia samanaikaisesti lääkevalmisteen kanssa, *in vitro* -tietojen rajallisuuden sekä niiden tulkitsemisen vaikeuden lääkettä määrävälle lääkäreille, komitean enemmistö katsoi, että varoituksen lisääminen farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta *in vitro* -tietojen kuvauksen perusteella ei selkiyttäisi viestiä potilaille ja lääkettä määrävälle lääkäreille tarpeesta välttää lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa.

Tästä syystä katsottiin, ettei näkökanta ole epäjohtonmukainen, koska tuotetiedoissa on aina suositus olla ottamatta lääkevalmistetta samanaikaisesti alkoholin kanssa lääkekuotoon katsomatta ja koska – toisin kuin alkoholin kohdalla – valmisteyhteenvedossa olevat tiedot yhteisvaikutuksista ruoan kanssa koskevat *in vivo* -tutkimuksia ja ovat siksi selvästi hyödyllisiä lääkettä määrävälle lääkärille ja potilaalle.

#### **4. Lausunto ei ollut asianmukaisesti perusteltu. Erityisesti lausunnossa oli olettamuksia joidenkin lääkekuotojen vaikutuksesta vain apuaineiden perusteella. Tässä suhteessa lääkevalmistekomitea ei ottanut huomioon suullisessa kuulemisessa 23. kesäkuuta 2010 annettuja todisteita siitä, että tällaiset olettamukset ovat virheellisiä.**

Depotlääkevalmisteissa havaittu liukenemisnopeuden lisääntyminen johtuu depot-mekanismien muuttumisesta epävakaaaksi alkoholin vaikutuksesta. Tämä liittyy kunkin lääkekuodon teknisiin ominaisuuksiin eli apuaineiden ja valmistusprosessin fyysisiin ominaisuuksiin. On kuitenkin selvää, että tapauksissa, joissa havaittiin suurin yhteisvaikutus *in vitro*, apuaineiden erinomainen liukenevuus alkoholiin selitti havainnon.

Myyntiluvan haltija mainitsi uudelleen käsittelyn perusteissaan julkaisun, jonka ovat kirjoittaneet Smith et al (*In vitro* dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, *International Journal of Pharmaceutics* 398 (2010) 93–96), osoittaakseen, ettei tietoja arvioimatta pidä olettaa, ettei alkoholi vaikuta lääkekuotoihin.

Lääkevalmistekomitea ei väittänyt alkuperäisessä lausunnossaan, ettei alkoholi vaikuta analysoituihin lääkekuotoihin. Lausunnossa mainitaan selvästi, että alkoholin todettiin vaikuttavan 50 prosenttiin lääkekuodoista *in vitro*. Käsiteltävänä oleva kysymys on sen sijaan se, onko yhteisvaikutus niin voimakas, että sen voidaan olettaa olevan kliinisesti merkittävä ja aiheuttavan merkittävän riskin potilaalle.

On syytä huomata, että vaikka edellä mainitun julkaisun kirjoittajat toteavat, että *liukeneminen in vitro voidaan tulkita todisteeksi lääkevalmisteiden kestävydestä nautitun alkoholin suhteen*, yksittäisiä valmisteita varten ei anneta suosituksia, koska *lisätutkimuksia tarvitaan, jotta etanolin vaikutus lääkevalmisteen annosmuodon, lääkevalmisteen lääkekuodon ja kokoonpanon sekä lääkeaineen vapautumisen väliseen suhteeseen voidaan ymmärtää*.

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijan esittämät yksityiskohtaiset uudelleen käsittelyn perusteet ja perustelut ja otettuaan huomioon esittelijöiden näkemykset, komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun ja ad hoc -asiantuntijaryhmän johtopäätökset sekä myyntiluvan haltijan esiin nostamat huolenaiheet lääkevalmistekomitea katsoi, että polymetakrylaatti-trietyylisitraattipäällysteiset lääkevalmisteet ovat haitallisia normaaleissa käyttöolosuhteissa ja että jäljellä olevien lääkevalmisteiden osalta tuotetietoihin on lisättävä varoitus ja suositus alkoholin samanaikaisen käytön välttämiseksi. Tästä syystä lääkevalmistekomitea katsoo, että sen 22. heinäkuuta 2010 antama lausunto tulee pitää ennallaan.



## Perusteet valmisteyhteenvetojen, pakkausselosteen ja myyntipäällysmarkkintöjen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III (voimakas jatkuva kipu, johon aiempi lääkitys ei ole tehonnut) kuuluvien, EU:n markkinoilla olevien oraalisten depot-opioidivalmisteiden osalta
- komitea käsitteli kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot
- komitea katsoi, että opioidivalmisteiden ja alkoholin välillä saattaa esiintyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia lääkekuotoon katsomatta
- komitea katsoi, että julkaistun kirjallisuuden nojalla merkittävä osa näitä lääkevalmisteita käyttävistä potilaista ei pidättäydy alkoholin käytöstä varoituksista ja vasta-aiheista huolimatta
- komitea katsoi, että niillä valmisteilla, joiden depot-mekanismi ei ole polymeetrikrylaatti-trietyylisitraattipäällyste, ei näytä olevan kliinisesti merkittävää, normaaleissa käyttöolosuhteissa haitallista yhteisvaikutusta alkoholin kanssa
- komitea oli kuitenkin sitä mieltä, että koska farmakodynaamista yhteisvaikutusta alkoholin kanssa voi esiintyä, opioidivalmisteiden ja alkoholin välinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mainittava selkeästi ja yhtenäisellä tavalla edellä mainituissa valmisteissa

komitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat esitetään liitteessä III.

Kaikkien niiden lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijat, joita tämä arviointi koskee, eivät toimittaneet tietoja. Tästä syystä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tulee varmistaa kussakin jäsenvaltiossa hyväksytyjen lääkevalmisteiden depot-mekanismien perusteella, että asianmukaisin toimiin ryhdytään kunkin yksittäisen lääkevalmisteen kohdalla.

## Perusteet myyntiluvan peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III (voimakas jatkuva kipu, johon aiempi lääkitys ei ole tehonnut) kuuluvien oraalisten depot-opioidivalmisteiden osalta
- komitea käsitteli kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot
- komitea pani merkille, että opioidivalmisteiden ja alkoholin välillä voi olla farmakodynaamista yhteisvaikutusta lääkemuootoon katsomatta
- komitea katsoi lisäksi, että alkoholi vaikuttaa merkittävästi polymetakrylaatti-trietyylisitraattipäällysteeseen perustuvaa depot-mekanismia hyödyntävien valmisteiden 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
- komitean kanta oli, että WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III kuuluvat oraaliset depot-opioidivalmisteet, joiden depot-mekanismina on polymetakrylaatti-trietyylisitraattipäällyste, ovat tavanomaisesti käytettyinä haitallisia muutetun direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti

näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli WHO:n kivunhoitoasteikon luokkaan III kuuluvien oraalisten depot-opioidivalmisteiden, joiden depot-mekanismina on polymetakrylaatti-trietyylisitraattipäällyste, myyntilupien tilapäistä peruuttamista (ks. liite I).

Myyntiluvat voidaan palauttaa siinä tapauksessa, että myyntiluvan haltijat toimittavat todisteet valmistemuodon uudistamisesta siten, että vapautumisprofiili on hyväksyttävä ja laatu-, turvallisuus- ja tehokkuusprofiilit vastaavat lääkemuotoa, jolla on voimassa oleva myyntilupa, mutta valmisteeseen ja alkoholin välillä ei ole kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta. Uudelle lääkemudolle on saatava asianomaisten jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten hyväksyntä (ks. liite IV).