

II PRIEDAS

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir rekomendacijos sustabdyti rinkodaros teisės galiojimą ir iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukas, pakuotės lapelius ir ženklimą pagrindas

Mokslinės išvados

III pakopai pagal PSO skalę priskiriamų modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų opioidinių preparatų skausmui (ankstesnių vaistų poveikiui atspariam intensyviu nuolatiniam skausmui) kontroliuoti (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

2009 m. rugsėjo 18 d. Europos Komisija pradėjo kreipimosi procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį.

Preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono, rinkodaros teisių suteikimo procedūrų metu atkreiptas dėmesys į galimus pradinio ir generinių preparatų saugumo charakteristikų skirtumus, susijusius su šių preparatų sąveika su alkoholiu. Tuomet Europos Komisija paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) priimti sprendimą, ar nereikėtų nustatyti specialių priemonių, siekiant išvengti stiprių opioidinių modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų preparatų ir alkoholio sąveikos pasekmių.

Todėl Europos Komisija paprašė CHMP pateikti savo nuomonę dėl poreikio išsaugoti, pakeisti arba panaikinti III pakopai pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) skalę priskiriamų modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų vaistinių preparatų (kurių sudėtyje yra morfino, oksikodono, fentanilo ir hidromorfono) skausmui (ankstesnių vaistų poveikiui atspariam intensyviu nuolatiniam skausmui) kontroliuoti rinkodaros teises arba sustabdyti jų galiojimą.

Modifikuoto atpalaidavimo preparatai yra sudėtingų dozavimo formų preparatai, gaminami taip, kad siekiant pageidaujamo veiksmingumo ir saugumo charakteristikų būtų galima kontroliuoti vaistų išskyrimą. Tačiau modifikuoto atpalaidavimo sistemą veikiant išoriniu veiksmu arba medžiaga (kaip antai alkoholiu), per trumpą laiką gali išsiskirti didelis veikliosios medžiagos kiekis, panašiai kaip veikia greito atpalaidavimo dozavimo formos preparatai. Šis efektas vadinamas dozės iškrovimu (angl. *dose-dumping*).

Siekiant įvertinti kiekvieno preparato „dozės iškrovimo“ potencialą, III pakopai pagal PSO skalę priskiriamų ir stipriam skausmui kontroliuoti skirtų preparatų rinkodaros teisės turėtojų buvo paprašyta pateikti duomenis apie savo preparatus. III pakopai pagal PSO skalę priskiriami fentanilis, hidromorfonas, morfinas ir oksikodonas, tačiau ES šiuo metu nesuteikta nė vieno geriamojo modifikuoto atpalaidavimo preparato, kurio sudėtyje yra fentanilio, rinkodaros teisė, nes dėl stipraus vadinamojo pirmojo praleidimo efekto (angl. *first-pass effect*), vartoti fentanilį per burną neįmanoma.

2. Kokybės klausimai

Pateikti dviejų skirtingų hidromorfono kontroliuojamo atpalaidavimo sistemų, keturių skirtingų oksikodono kontroliuojamo atpalaidavimo sistemų ir septynių skirtingų kontroliuojamo atpalaidavimo sistemų su morfinu tirpumo duomenys.

Nustatyta, kad alkoholis *in vitro* padarė poveikį 50 proc. tirtų preparatų. Daugeliu atveju alkoholio poveikis tirpumo greičiui buvo nedidelis, išskyrus vienos formos morfino preparatą (vieną kartą per parą vartojamas morfino kapsules). Nustatyta, kad šios formos morfino preparatą su polimetakrilato trietilcitrato sluoksniu, kuris veikia kaip modifikuoto atpalaidavimo mechanizmas, vartojant su alkoholiu, gali pasireikšti dozės iškrovimo efektas. Iš *in vitro* duomenų matyti, kad per 15 min. 20 proc. alkoholio tirpale išsiskyrė 80 proc. vaisto. Preparatas su polimetakrilato trietilcitrato sluoksniu yra itin jautrus alkoholiui – dėl jo poveikio tuoj pat prarandamos preparato modifikuoto atpalaidavimo mechanizmo savybės, todėl jo veikimas primena greito atpalaidavimo preparatą.

Didelės alkoholio koncentracijos tirpalai taip pat padarė reikšmingą poveikį preparato, kurio sudėtyje yra hidromorfono, su B tipo amonio metakrilato kopolimeru (Eudragit RS), kuris veikia kaip pailginto atpalaidavimo sistema, *in vitro* tirpumui. Šis preparatas niekada nebuvo pateiktas rinkai.

Alkoholio poveikis kitoms sistemoms buvo nereikšmingas.

3. Klinikiniai klausimai

Kalbant apie vertinamus preparatus, daugeliu atvejų buvo pateikti tik jų *in vitro* duomenys. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė kelių preparatų *in vivo* tyrimų rezultatus ir (arba) pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, kurie galėjo būti susiję su tuo pat metu vartotu alkoholiu, apžvalga.

Atlikus *in vivo* tyrimus su hidromorfono preparatu su B tipo amonio metakrilato kopolimeru (Eudragit RS), patvirtinti esami *in vitro* tyrimų duomenys, kuriais remiantis galima teigti, kad alkoholis daro poveikį šios formos preparatui.

Atlikus kitą tyrimą su hidromorfono preparatu su celiuliozės acetatu 398-10 ir su makrogolio 3350 preparatu, patvirtintos *in vitro* tyrimų išvados, kad kartu vartojamo alkoholio poveikis farmakokinetiniams parametrams yra palyginti nedidelis.

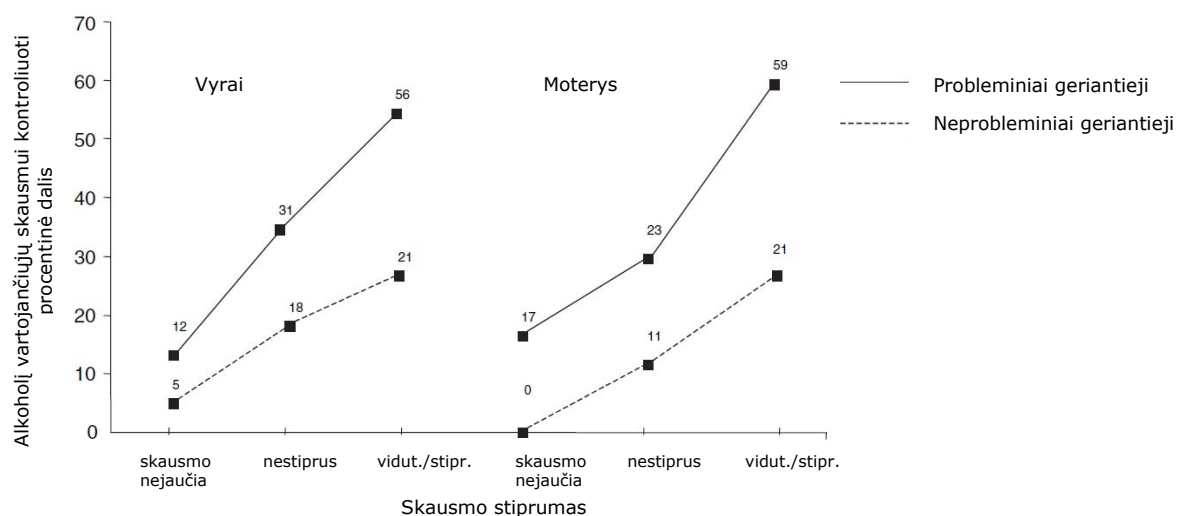
Iš vienintelio tyrimo su morfino preparatu (su etilceliuloze N-50, C tipo metakrilato rūgšties kopolimeru, polietileno glikoliu 6 000 ir dietilo ftalatu) rezultatų matyti, kad palyginti didelis alkoholio kiekis *in vivo* neturi beveik jokio poveikio šiam preparatui.

Buvo gauti keli pranešimai apie alkoholio ir opioidinių preparatų sąveikos atvejus; dauguma iš jų susiję su tyčiniu preparatų perdozavimu arba piktnaudžiavimu, juos vartojant kartu su kitais preparatais; kai kurie iš tų atvejų buvo mirtini. Atsižvelgiant į preparatų rūšį ir susijusią pacientų populiaciją, pripažįstama, kad įvyksta gerokai daugiau tokių atvejų, nei jų užregistruojama.

Pacientai, kurie kenčia ilgalaikį skausmą, dažnai vartoja alkoholį, nes jis slopina jautrumą skausmui. Mokslinėje literatūroje alkoholio vartojimas įvardijamas kaip kovos su stresu, kuris atsiranda dėl patiriamo skausmo, mechanizmas.

Padėtį dar labiau gali apsunkinti tai, kad daugelis pacientų, kenčiančių ilgalaikį skausmą, taip pat gali susirgti depresija. Kartu pasireiškiantys depresija ir skausmas turi daug didesnę poveikį nei kuris nors vienas iš jų atskirai, o pacientų, kurie jaučia skausmą, depresija susijusi su daugiau skaudamų vietų, didesniu skausmo intensyvumu, ilgesne skausmo trukme ir didesne prastų gydymo rezultatų tikimybe (Bair, J. et al., *Psychosom Med.* 2008 m. spalio; 70(8): 890-897).

Skausmo sąsają su gėrimu yra vertinęs Brennan et al., kuris atliko kohortinį skirtingus gėrimo įpročius turinčių pagyvenusių žmonių (n=401) tyrimą (Brennan, *Addiction* 2005; 100(6): 777-86). Tyrime dalyvavo ir probleminiai, ir neprobleminiai geriantieji. Probleminiai, kaip ir neprobleminiai geriantieji, teigė alkoholį vartojantys, siekdami numalšinti skausmą, nors pastarojoje grupėje alkoholio vartota šiek tiek mažiau (žr. 1 diagramą). Gydymo pradžioje patiriamas skausmas buvo reikšmingas veiksnys, pagal kurį buvo galima prognozuoti alkoholio vartojimą per 3 metų tolesnio stebėjimo laikotarpį.



1 diagrama Alkoholio vartojimas skausmui kontroliuoti tarp probleminių ir neprobleminių geriančiųjų

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

Nors galima teigti, kad pacientai, laikydamiesi savarankiško gydymo vaistais strategijos, galėtų vartoti mažiau alkoholio, jeigu jie būtų tinkamai gydomi analgetikais, kaip antai opioidais, neseniai paskelbto Danų sveikatos tyrimo (Ekholm et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) rezultatai atskleidžia kitokį elgesio modelį. Šio tyrimo metu tiriamųjų (5292 respondentų) buvo klausiama apie tai, kiek kartų per praėjusią savaitę jie vartojo alkoholį ir kiek dažnai praėjusį mėnesį be saiko gėrė alkoholį. Maždaug 20 proc. respondentų teigė kenčiantys ilgalaikį skausmą (>6 mėnesius). Lėtinio skausmo ir alkoholio vartojimo sąsaja apibendrinama lentelėje toliau.

2 lentelė

Daugiamatės logistinės regresijos analizių rezultatai, iš kurių matoma ilgalaikio skausmo ir su alkoholiu susijusio elgesio sąsaja.

	%	BK ^a	95 % PI	η
<i>Didelis alkoholio suvartojimas^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 opioidų nevartoja	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Lėtinio skausmo nejaučia	14,4	1		4097
<i>Besaikis gėrimas bent kartą per mėnesį</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 opioidų nevartoja	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Lėtinio skausmo nejaučia	50,9	1		4113
<i>Vartoja alkoholį 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 opioidų nevartoja	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Lėtinio skausmo nejaučia	15,6	1		4107

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

^b Suvartojama per savaitę – vyrai: >21 gėrimų; moterys: >14 gėrimų.

^c Penki arba daugiau gėrimų per vieną kartą.

Opioidais gydomi pacientai paprastai išgeria mažiau alkoholio, nei pacientai, kurie visai nevartoja opioidų. Nepaisant to, didelė ilgalaikį skausmą kenčiančių pacientų, kurie vartoja opioidus, procentinė dalis vis tiek suvartoja daug alkoholio (10,8 proc.) ir be saiko išgėrinėja bent kartą per mėnesį (22,3 proc.), nepaisydami įspėjimų.

4. Naudos ir rizikos santykis

Apsvarsčius visus pateiktus duomenis, galima padaryti išvadą, kad didžiąją dalį modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų opioidinių preparatų Europos Sąjungoje vartojant su alkoholiu, nevyksta jokia kliniškai reikšminga sąveika.

Nors farmakodinaminė sąveika su alkoholiu gali įvykti nepaisant preparato formos, daugeliu atvejų farmakokinetinė sąveika nebus kliniškai reikšminga, kad reikėtų nustatyti papildomas priemones, be

siūlomos preparato informacinių dokumentų formuluotės. Alkoholio tirpalai *in vitro* turi įtakos 50 proc. vertintų preparatų, tačiau daugeliu atvejų alkoholio poveikis tirpumo greičiui yra nedidelis.

Išimtinis yra vienos formos morfino preparatas su **polimetakrilato trietilcitrato** sluoksniu, kuris veikia kaip modifikuoto atpalaidavimo mechanizmas – jį vartojant su alkoholiu gali pasireikšti dozės išskrovimo efektas. Šio preparato tirpumo charakteristikos (per 15 minučių 20 proc. alkoholio tirpale ištirpo 80 proc. medžiagos) viršija Europos farmakopėjoje nustatytą įprastinio atpalaidavimo preparatams taikomą ribą (ne mažiau kaip 75 proc. ištirpusios veikliosios medžiagos per 45 minutes). Be to, kadangi šio atpalaidavimo mechanizmo principu veikiantis vaistinis preparatas skirtas vartoti vieną kartą per parą, jame yra daug morfino, todėl nepageidaujamų reiškinių pavojus, pasireiškus dozės išskrovimo efektui, taip pat yra didesnis.

Reikšmingas poveikis nustatytas tiriant ir vienos formos kartą per parą vartojamą hidromorfono preparatą, kuriuo ES neprekiuojama.

Atsižvelgdamas į esamus duomenis, įskaitant viešai skelbiamus duomenis apie alkoholio vartojimą tarp opioidais gydomų pacientų, komitetas laikosi nuomonės, kad dabartinių įspėjimų ir kontraindikacijų nepakanka, siekiant apsaugoti pacientus nuo reikšmingos alkoholio ir preparato su polimetakrilato trietilcitrato sąveikos. Komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad tolesnių rizikos mažinimo priemonių nepakaktų šiam rūpestį keliančiam klausimui išspręsti.

Todėl pacientams, vartojantiems šios formos preparatą, kyla daug didesnis sunkių nepageidaujamų reakcijų, kaip antai kvėpavimo nepakankamumo ir mirties, pavojus.

Kalbant apie visus kitus stiprius opioidinius modifikuoto atpalaidavimo geriamuosius preparatus, kurių galima įsigyti Europos rinkoje (preparatai, kurių sudėtyje nėra polimetakrilato trietilcitrato), tiriant jų sąveiką su alkoholiu, nenustatyta jokio reikšmingo dozės išskrovimo efekto. Tačiau vartojant visus šiuos preparatus gali įvykti farmakodinaminė sąveika ir apie ją reikėtų nuosekliai užsiminti visų preparatų informaciniuose dokumentuose. Nors daugumos preparatų preparato charakteristikų santraukose jau yra įspėjimai ir informacija apie šią sąveiką, siekiant užtikrinti vienodą informuotumą, reikėtų suderinti jų formuluotę.

Atliekant vertinimą pagal šią procedūrą buvo apžvelgtos gaminant geriamuosius opioidinius preparatus Europos Sąjungoje naudojamos modifikuoto atpalaidavimo sistemos. Duomenis pateikė ne visi III pakopai pagal PSO skalę priskiriamų, skausmui kontroliuoti skirtų modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų opioidinių preparatų rinkodaros teisės turėtojai, todėl negalima užtikrinti, kad buvo įvertinti visi preparatai, kurių rinkodaros teisės suteiktos ES. Todėl nacionalinės kompetentingos institucijos, atsižvelgdamos į savo valstybėje narėje patvirtintų preparatų modifikuoto atpalaidavimo mechanizmą, turėtų nustatyti, kokių tinkamų veiksmų reikėtų imtis pavienių preparatų atžvilgiu.

5. Priimtos nuomonės pakartotinio apsvarstymo procedūra

2010 m. liepos 22 d. CHMP priėmus nuomonę, vienas rinkodaros teisės turėtojas pateikė išsamias prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis.

Rinkodaros teisės turėtojas išreiškė nuomonę, kad:

1. CHMP neaptarė pacientams kylančios papildomos rizikos, kurią kelia palyginti su referenciniu preparatu alkoholio poveikiui jautresni modifikuoto atpalaidavimo opioidiniai preparatai, pacientams neteikdami jokios papildomos naudos, klausimo.
2. Rengdamas savo nuomonę, CHMP neatsižvelgė į ankstesnes savo darbo grupių, būtent Veiksmingumo darbo grupės (EWP) ir Kokybės darbo grupės (QWP) rekomendacijas, kurias buvo prašiusi pateikti Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)); be to, nuomonėje tinkamai nepaaiškinta, kodėl nebuvo atsižvelgta į rekomendacijas.
3. CHMP išvados buvo subjektyvios. Pirma, nuomonėje nepateikiama jokios informacijos apie priimtumo kriterijus, kuriuos reikėtų taikyti vertinant farmakokinetinės sąveikos su alkoholiu klinikinį reikšmingumą. Antra, CHMP laikosi nenuoseklaus požiūrio į preparatų sąveiką su alkoholiu ir jų sąveiką su maistu.

4. Nuomonė nepakankamai pagrįsta, būtent prielaidos apie tam tikrų formų preparatų veikimą padarytos atsižvelgiant tik į pagalbines medžiagas; šiuo atveju CHMP neatsižvelgė į 2010 m. birželio 23 d. žodinio klausymo metu pateiktus įrodymus, kad tokios prielaidos klaidingos.

Gavęs rinkodaros teisės turėtojo prašymą pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę, CHMP sušaukė *ad hoc* ekspertų grupės posėdį, kuriame dalyvavo technologijų ir preparatų formų kūrimo mokslo, farmakokinetikos bei klinikinės ir medicininės praktikos ekspertai, kad pasikonsultavęs su ekspertais galėtų parengti atsakymus į konkrečius klausimus, susijusius su prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastimis.

Įvertinęs rinkodaros teisės turėtojo pateiktas išsamias prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, pranešėjų vertinimo ataskaitas, *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio išvadas ir visą kreipimosi procedūros metu pateiktą informaciją, CHMP aptarė kiekvieną rinkodaros teisės turėtojo nurodytą priežastį:

1. CHMP neaptarė pacientams kylančios rizikos papildomos rizikos, kurią kelia palyginti su referenciniu preparatu alkoholio poveikiui jautresni modifikuoto atpalaidavimo opioidiniai preparatai, pacientams neteikdami jokios papildomos naudos, klausimo.

Papildomos pacientams kylančios rizikos klausimą CHMP aptarė savo pirminėje nuomonėje, todėl komitetas priėmė rekomendaciją sustabdyti tų formų preparatų, kurių sąveika buvo tokia stipri, kad jie iš esmės primena greito atpalaidavimo preparatus (nors jų sudėtyje esanti opioido dozė atitinka opioido dozę modifikuoto atpalaidavimo formos preparate), rinkodaros teisę ir pakeisti jų formą. Šiuo atveju, tai, kad preparatas skirtas vartoti vieną arba du kartus per parą gali būti svarbu, atsižvelgiant į tai, kad vieną kartą per parą vartojamuose preparatuose paprastai yra didesnė veikliosios medžiagos dozė.

Be to, CHMP pritarė, kad į visų preparatų, kuriais prekiaujama Europos rinkoje, informacinius dokumentus būtų įtrauktas su farmakodinaminėmis savybėmis susijęs įspėjimas. Šis pasiūlymas, grindžiamas tuo, kad farmakodinaminė opioidinių preparatų ir alkoholio sąveika gali įvykti nepaisant to, kokia preparato forma. Komitetas taip pat aptarė galimybę į informacinius dokumentus įtraukti su farmakokinetinėmis savybėmis susijusį įspėjimą tais atvejais, kai galima įtarti papildomą tam tikro lygio preparatų sąveiką. Šiuo klausimu buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad daugeliu atveju sąveikos *in vitro* ir *in vivo* sąsaja daugeliu atveju neaiški, todėl būtų neteisinga manyti esant farmakokinetinę sąveiką. Tai akivaizdžiai įrodo esami duomenys apie vieną konkretų preparatą, kurio sąveika *in vitro* yra reikšminga, tačiau reikšmingų farmakokinetinių parametų skirtumų, palyginus skirtingus tiriamuosius, kurie vartojo preparatą su vandeniu arba alkoholiu (etilceliuliozės N-50, metakrilo rūgšties C tipo kopolimero, polietileno glikolio 6000 ir dietilo ftalato preparatą), nenustatyta.

Komitetas taip pat apsvarstė su farmakokinetinėmis savybėmis susijusio įspėjimo informaciniuose dokumentuose, kuriuose pateikiami *in vitro* tyrimų duomenys, naudingumą vaistą skiriantiems gydytojams ir pacientams. Atsižvelgdami į tai, kad siūlomu su farmakodinaminėmis savybėmis susijusiu įspėjimu jau patariama nevartoti preparato kartu su alkoholiu, taip pat atsižvelgdami į *in vitro* tyrimų duomenų apribojimus ir šių duomenų aiškinimo sunkumus, kurių iškyla vaistus skiriantiems gydytojams, dauguma komiteto narių laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į *in vitro* tyrimų duomenų aprašymą į informacinius dokumentus įtraukus su farmakokinetine sąveika susijusį įspėjimą, pacientams ir vaistus skiriantiems gydytojams skirta informacija apie tai, kad preparato negalima vartoti su alkoholiu, nebūtų aiškesnė.

2. Rengdamas savo nuomonę, CHMP neatsižvelgė į ankstesnes savo darbo grupių, būtent EWP ir QWP rekomendacijas, kurias buvo prašiusi pateikti Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)); be to, nuomonėje tinkamai nepaaiškinta, kodėl nebuvo atsižvelgta į rekomendacijas.

Priimdamas savo 2010 m. liepos 22 d. nuomonę dėl šios procedūros, CHMP turėjo visą informaciją apie įvairių darbo grupių nuomones. QWP rekomendavo, kad esant galimybei preparatai būtų kuriami taip, kad būtų išvengta jų fizikinių ir cheminių savybių nesuderinamumo su alkoholiu. Nesant tokios galimybės, QWP rekomendavo į informacinius dokumentus įtraukti išsiskiriančią formuluotę. Klausimą, ką būtų galima laikyti kliniškai reikšminga sąveika su alkoholiu, turėjo apsvarstyti EWP. EWP rekomendavo apsvarstyti blogiausio atvejo scenarijų, įskaitant 1–2 val. buvimo skrandyje laiką ir galimą didelės koncentracijos alkoholio poveikį. Todėl, nustačius pagreitėjusį vaisto atpalaidavimą, EWP rekomendavo aptarti galimybę etiketėje nurodyti įspėjimą ir apsvarstyti rizikos valdymo strategijas.

Išsamiai aiškindamas prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, rinkodaros teisės turėtojas nurodė statistinę analizę, kuri patvirtina, jog alkoholis skirtingai veikia originalų preparatą ir jo pagrindu sukurtą generinį vaistą. Ši procedūra nesusijusi su šiuo aspektu, be to, tai nesuteikia jokios su svarstomu klausimu susijusios informacijos. Šios peržiūros metu svarbiau yra ne patvirtinti, kad originalus preparatas ir generinis vaistas yra biologiškai lygiaverčiai, bet apsvarstyti, ar nustatytas *in vitro* pasireiškiantis poveikis nekelia nepriimtino pavojaus pacientams.

Atlikdamas vertinimą, komitetas atsižvelgė į skirtingais laiko intervalais gautus duomenis. Dėl atskiedimo skrandžio sekrecija ir seilėmis bei turinio pasišalinimo iš skrandžio, laikui bėgant svarbi preparato sąveika su alkoholiu jo pavartojus vis mažiau tikėtina. Tai patvirtina etanolio koncentracijos alkoholių vartojusių sveikų savanorių skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje matavimų duomenys. Etanolio koncentracija skrandyje pavartojus alkoholio per 10 min. sumažėjo 70 proc. (Levitt et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Pavalgius, alkoholis iš skrandžio pasišalina lėčiau, bet vis tiek greitai – 50–60 proc. per 1 val. (Levitt, 1997 ir Cortot et al, *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. CHMP išvados buvo subjektyvios. Pirma, nuomonėje nepateikiama jokios informacijos apie priimtumo kriterijus, kuriuos reikėtų taikyti vertinant farmakokinetinės sąveikos su alkoholiu klinikinį reikšmingumą. Antra, CHMP laikosi nenuoseklaus požiūrio į preparatų sąveiką su alkoholiu ir jų sąveiką su maistu.

Nuomonėje nepateikta informacijos apie priimtumo kriterijus, kuriuos reikėtų taikyti vertinant farmakokinetinės sąveikos reikšmingumą, kadangi šiuo metu nėra nustatyta norminių priimtumo kriterijų, kuriuos būtų galima taikyti šiuo atveju.

Be to, daugumos preparatų atveju sąveikos *in vitro* ir *in vivo* sąsaja šiuo metu neaiški. Remiantis pirmiau minėta informacija, galima teigti, kad pateikti duomenys apie alkoholio *in vitro* poveikį šių preparatų tirpumo charakteristikoms nėra besąlygiškai patikimas rodiklis *in vivo* poveikiui numatyti, todėl rekomendacijas, pvz., sustabdyti preparatų rinkodaros teisės galiojimą ir pakeisti jų formą, reikėtų priimti tik dėl tų preparatų, kurių *in vitro* sąveika yra tokia stipri, kad preparatai laikomi keliančiais rimtą pavojų pacientams.

Išsamiai aiškindamas prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, rinkodaros teisės turėtojas nurodė galimos kliniškai reikšingos sąveikos pavyzdį – konkurentų gaminamą preparatą, kurio sudėtyje esantis oksikodonas, vartojant alkoholį, atpalaiduojamas greičiau. Pagal rinkodaros teisės turėtojo, prašančio pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę, pateiktus duomenis apie konkurentų gaminamą preparatą, šio preparato sudėtyje esančios veikliosios medžiagos atpalaidavimas pagreitėja praėjus maždaug 30 min. po alkoholio pavartojimo, ir teigiama, kad, pavartojus maždaug 24 proc. stiprumo alkoholio, per valandą atpalaiduojama 76,5 proc. oksikodono dozės. Negalima laikytis nuomonės, kad preparatas, turintis tokias tirpumo charakteristikas, veikia kaip greito atpalaidavimo preparatas.

Tačiau 2007 m. atliktas panašus tirpumo tyrimas parodė, kad praėjus 60 min., referencinio preparato (kuris rinkodaros teisės turėtojo laikomas saugiu preparatu) tirpumo greitis, nevartojant alkoholio, buvo didesnis už minėto konkurentų gaminamo preparato tirpumo greitį, pavartojus 20 proc. stiprumo alkoholio.

Reikėtų atkreipti dėmesį, kad pagal rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis apie konkurentų gaminamą preparatą didžiausias alkoholio poveikis pasireiškė naudojant ne didžiausios tirtos koncentracijos alkoholį (40 proc.), o 28–32 proc. stiprumo alkoholį. Tai tik dar kartą įrodo pateiktų duomenų apribojimus.

Atsižvelgiant į visas pirmiau minėtas aplinkybes, įskaitant esamų duomenų apribojimus ir dabartines mokslines žinias, galima teigti, kad šiuo metu komitetas negali nustatyti rekomendacijų dėl priimtumo kriterijų, kuriuos būtų galima taikyti vertinant farmakokinetinės sąveikos klinikinį reikšmingumą.

Aiškindamas prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, rinkodaros teisės turėtojas taip pat laikėsi nuomonės, kad CHMP laikosi nenuoseklaus požiūrio į preparatų sąveiką su alkoholiu ir jų sąveiką su maistu.

Gera žinoma, kad maistas gali turėti įtakos vaistinių preparatų farmakokinetiniams parametrams. Šiuo atveju svarbu atkreipti dėmesį, kad su maistu susijusios sąveikos poveikis vertinamas *in vivo*, todėl duomenys apie maisto poveikį tiksliausiai rodo tikrą poveikio stiprumą. Pacientų ir vaistus skiriančių gydytojų labui, į su maistu susijusią sąveiką buvo atsižvelgta ir informacija apie tai įtraukta į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį.

Dėl alkoholio – dauguma turimų duomenų susiję tik su *in vitro* tyrimais, todėl dėl pirmiau paaiškintų priežasčių negalima teigti, kad jie būtų tokie pat atlikus *in vivo* tyrimus. Atsižvelgdami į tai, kad siūlomu su farmakodinaminėmis savybėmis susijusiu įspėjimu jau patariama nevartoti preparato kartu su alkoholiu, taip pat atsižvelgdami į *in vitro* tyrimų duomenų apribojimus ir šių duomenų aiškinimo sunkumus, kurių iškyla vaistus skiriantiems gydytojams, dauguma komiteto narių laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į *in vitro* tyrimų duomenų aprašymą į informacinius dokumentus įtraukus su farmakokinetine sąveika susijusį įspėjimą, pacientams ir vaistus skiriantiems gydytojams skirta informacija apie tai, kad preparato negalima vartoti su alkoholiu, nebūtų aiškesnė.

Todėl daroma išvada, kad šis požiūris nėra nenuoseklus, visų pirma dėl to, kad kalbant apie alkoholį, rekomendacija nevartoti preparato su alkoholiu visuomet bus įtraukta į informacinius dokumentus, nepaisant to, kokia preparato forma. Antra, todėl, kad priešingai nei informacijoje apie alkoholį, preparato charakteristikų santraukoje nurodytoje informacijoje apie sąveiką maistu bus pateikta duomenų apie *in vivo* tyrimus, todėl jos teikiama papildoma nauda vaistus skiriančiam gydytojui ir pacientui bus akivaizdi.

4. Nuomonė nepakankamai pagrįsta, būtent prielaidos apie tam tikrų formų preparatų veikimą padarytos atsižvelgiant tik į pagalbines medžiagas; šiuo atveju CHMP neatsižvelgė į 2010 m. birželio 23 d. žodinio klausymo metu pateiktus įrodymus, kad tokios prielaidos klaidingos.

Numatytą tirpumo greičio padidėjimą, nustatytą tiriant modifikuoto atpalaidavimo preparatus, lėmė modifikuoto atpalaidavimo sistema, kuri dėl alkoholio poveikio tapo nestabili. Tai bus susiję su kiekvienos formos preparato ypatumais, būtent fizikinėmis pagalbinių medžiagų charakteristikomis ir gamybos procesu. Tačiau akivaizdu, kad tais atvejais, kai buvo nustatyta stipriausia sąveika, gautus duomenis galima paaiškinti dideliu pagalbinių medžiagų tirpumu alkoholyje.

Siekdamas įrodyti, kad neįvertinus duomenų nereikėtų laikytis nuomonės, jog alkoholis neveikia preparatų, rinkodaros teisės turėtojas, pateikdamas prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę, nurodė *Smith et al* atliktą darbą (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96*).

Savo pirminėje nuomonėje CHMP nepadarė išvados, kad alkoholis neturėjo įtakos tirtiems preparatams. Nuomonėje aiškiai teigiama, kad buvo nustatyta, jog alkoholis *in vitro* paveikė 50 proc. preparatų. Tačiau šiuo atveju svarstomas klausimas, ar sąveika yra tokia stipri, kad ją galima laikyti kliniškai reikšminga ir keliančia didelį pavojų pacientui.

Reikėtų atkreipti dėmesį, kad nors pirmiau minėto darbo autoriai daro išvadą, kad *in vitro* tirpumas gali suteikti įrodymų, susijusių su nuryto alkoholio veikiamų preparatų tvirtumu, nepateikiama jokių rekomendacijų dėl konkrečių preparatų, kad reikėtų atlikti tolesnius mokslinius tyrimus, kad būtų galima suprasti dozavimo formos, preparato formos ir konfigūracijos bei etanoliu veikiamo vaisto atpalaidavimo ryšį.

Įvertinęs rinkodaros teisės turėtojo pateiktas išsamias prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis ir argumentus ir apsvaustęs pranešėjų nuomones, komitete įvykusią mokslinę diskusiją ir *ad hoc* ekspertų grupės išvadas bei rinkodaros teisės turėtojui šiuo klausimu kilusias abejones, CHMP padarė išvadą, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojami preparatai be polimetakrilato trietilcitrato sluoksnio yra kenksmingi ir kad reikėtų iš dalies pakeisti likusių preparatų informacinius dokumentus, kad į juo būtų įtrauktas įspėjimas ir rekomendacija preparatų nevartoti su alkoholiu. Todėl komitetas laikosi nuomonės, kad 2010 m. liepos 22 d. priimtos savo nuomonės komitetas neturėtų keisti.

Rekomendacijos iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukas, pakuotės lapelius ir ženklimą pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvarstė procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl III pakopai pagal PSO skalę priskiriamų modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų opioidinių preparatų skausmui (ankstesnių vaistų poveikiui atspariam intensyviai nuolatiniam skausmui) kontroliuoti, kurių galima įsigyti ES rinkoje;
- komitetas apsvarstė visus turimus duomenis, kuriuos pateikė rinkodaros teisės turėtojai;
- komitetas nusprendė, kad opioidinių preparatų ir alkoholio farmakodinaminė sąveika gali įvykti nepaisant preparatų formos;
- komitetas nusprendė, kad remiantis paskelbta literatūra, didelė šių preparatų vartojančių pacientų procentinė dalis nepaisydami esamų įspėjimų ir kontraindikacijų vartoja alkoholį;
- komitetas nusprendė, kad preparatus be polimetakrilato trietilcitrato sluoksnio, kuris veikia kaip modifikuoto atpalaidavimo mechanizmas, vartojant su alkoholiu, neturėtų vykti jokia reikšminga sąveika, kurią būtų galima laikyti kenksminga įprastinėmis preparato vartojimo sąlygomis;
- tačiau komitetas nusprendė, kad, kadangi farmakodinaminė sąveika su alkoholiu gali įvykti, pirmiau minėtų preparatų informaciniuose dokumentuose reikėtų aiškiai ir naudojant suderintą formuluotę aprašyti farmakodinaminę opioidinių preparatų ir alkoholio sąveiką;

todėl komitetas rekomendavo iš dalies pakeisti rinkodaros teisę, kurios preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio susiję skyriai pateikiami III priede.

Kadangi pateikti duomenys ne apie visus su šia peržiūra susijusius vaistinius preparatus, nacionalinės kompetentingos institucijos, atsižvelgdamos į kiekvienoje valstybėje narėje patvirtintų preparatų modifikuoto atpalaidavimo mechanizmą, turėtų užtikrinti, kad pavienių preparatų atžvilgiu būtų imtasi atitinkamų veiksmų.

Rekomendacijos sustabdyti rinkodaros teisės galiojimą pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvarstė procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl III pakopai pagal PSO skalę priskiriamų modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų opioidinių preparatų skausmui (ankstesnių vaistų poveikiui atspariam intensyviu nuolatiniam skausmui) kontroliuoti;
- komitetas apsvarstė visus turimus duomenis, kuriuos pateikė rinkodaros teisės turėtojai;
- komitetas atkreipė dėmesį, kad opioidinių preparatų ir alkoholio farmakodinaminė sąveika gali įvykti nepaisant šių preparatų formos;
- be to, komitetas nusprendė, kad alkoholis daro reikšmingą poveikį preparatų su polimetakrilato trietilcitrato sluoksniu, kuris veikia kaip modifikuoto atpalaidavimo mechanizmas, tirpumo charakteristikoms; šis poveikis lemia nekontroliuojamą greitą veikliosios medžiagos didžiosios dalies išsiskyrimą, todėl preparato sąveika su alkoholiu yra reikšminga ir gali lemti reikšmingą klinikinį poveikį (pvz., kvėpavimo nepakankamumą ir mirtį);
- remdamasis skelbiama literatūra, komitetas nusprendė, kad didelė šiuos preparatus vartojančių pacientų procentinė dalis vartoja alkoholį, nepaisydami esamų įspėjimų ir kontraindikacijų, ir kad esamų rizikos mažinimo priemonių nepakanka šiam rūpestį keliančiam klausimui išspręsti;
- komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad tolesnių rizikos mažinimo priemonių nepakaktų šiam rūpestį keliančiam klausimui išspręsti;
- todėl komitetas nusprendė, kad pacientams, vartojantiems pirmiau minėtus preparatus kartu su alkoholiu, kyla daug didesnis sunkių nepageidaujamų reiškinių, kaip antai kvėpavimo nepakankamumo ir mirties, pavojus;
- komitetas nusprendė, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojami III pakopai pagal PSO skalę priskiriami, skausmui kontroliuoti skirti modifikuoto atpalaidavimo geriamieji opioidiniai preparatai su polimetakrilato trietilcitrato sluoksniu, kuris veikia kaip modifikuoto atpalaidavimo mechanizmas, yra kenksmingi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį;

dėl šios priežasties CHMP rekomendavo sustabdyti III pakopai pagal PSO skalę priskiriamų, skausmui kontroliuoti skirtų modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų opioidinių preparatų su polimetakrilato trietilcitrato sluoksniu, kuris veikia kaip modifikuoto atpalaidavimo mechanizmas (žr. I priedą), rinkodaros teisės galiojimą.

Siekdami atnaujinti sustabdytą rinkodaros teisės galiojimą, rinkodaros teisės turėtojai turi pateikti įrodymų, kad preparato forma buvo pakeista, kad jo veikliosios medžiagos atpalaidavimo charakteristikos yra priimtinos, o kokybės, saugumo ir veiksmingumo charakteristikos yra tokios pat, kaip ir preparato, kurio rinkodaros teisė yra suteikta šiuo metu, tačiau šį preparatą vartojant su alkoholiu, nevyksta jokia kliniškai reikšminga sąveika. Naujos formos preparatą turi patvirtinti susijusių valstybių narių nacionalinės kompetentingos institucijos (žr. IV priedą).