

## **II PIELIKUMS**

***Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu aprakstu, lietošanas instrukciju un marķējuma teksta atsaukšanai/izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra***

## Zinātniskie secinājumi

**PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamu opioīdu preparātu sāpju ārstēšanai (stipras ilgstošas sāpes, kas noturīgas pret ārstēšanu ar iepriekš izmantotiem līdzekļiem) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums** (skat. I pielikumu)

### 1. Ievads

2009. gada 18. septembrī Eiropas Komisija ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.

Oksikodonu saturošu līdzekļu reģistrācijas procedūras kontekstā aktualizēts jautājums par iespējamām oriģinālpreparāta un ģenērisko līdzekļu drošības īpašību atšķirībām attiecībā uz mijiedarbību ar alkoholu. Eiropas Komisija lūdza *CHMP* noteikt, vai nepieciešams veikt specifiskus pasākumus, lai novērstu sekas, ko izraisa mijiedarbība starp spēcīgiem opioīdu ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamiem līdzekļiem un alkoholu.

Tādēļ Eiropas Komisija lūdza *CHMP* sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības reģistrētiem PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamiem preparātiem sāpju ārstēšanai (stipras ilgstošas sāpes, kas noturīgas pret ārstēšanu ar iepriekš izmantotiem līdzekļiem) (kas satur morfiiju, oksikodonu, fentanilu un hidromorfonu) jā saglabā, jāmaina, to darbība jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā.

Ilgstošas darbības preparāti ir sarežģītas zāļu formas, kas paredzētas zāļu atbrīvošanai kontrolētā veidā, lai sasniegtu vēlamo efektivitāti un drošības īpašības. Tomēr, ja ilgstošas darbības sistēmu ietekmē ārējs faktors vai viela (piemēram, etilspirts), iespējams, ka īsā laikā izdalās liels daudzums aktīvās vielas tā, ka iedarbība līdzinās tūlītējas darbības zāļu formai. Šo efektu dēvē par "strauju devas izdalīšanos".

Lai novērtētu devas straujas izdalīšanās iespējamību katram līdzeklim, PVO skalas 3. līmeņa preparātu stipru sāpju ārstēšanai reģistrācijas apliecību īpašniekiem lūdza iesniegt datus par viņu preparātiem. Pie PVO skalas 3. līmeņa pieder fentanils, hidromorfons, morfijs un oksikodons, taču iekšķīgi lietojami ilgstošas darbības fentanilu saturoši preparāti pašlaik Eiropas Savienībā nav reģistrēti, jo izteiktās pirmā loka ietekmes dēļ iekšķīga fentanila lietošana nav ērta.

### 2. Kvalitātes jautājumi

Šķīdības dati bija iesniegti divām dažādām hidromorfonu saturošām ilgstošas darbības sistēmām, četrām dažādām oksikodona ilgstošas darbības sistēmām un septiņām dažādām morfiiju saturošām ilgstošas darbības sistēmām.

Tika konstatēts, ka no pārbaudītajiem preparātiem 50 % zāļu formu *in vitro* ietekmē etilspirta šķīdumi. Alkohola ietekme uz izšķīšanas ātrumu vairumā gadījumu bija neliela, izņemot vienu morfiija zāļu formu (morfiija reizi dienā lietojamās kapsulas). Šī morfiija zāļu forma ar polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalku kā ilgstošo darbību nodrošinošo mehānismu atzīta par preparātu, kam, lietojot kopā ar alkoholu, varētu notikt strauja devas izdalīšanās. *In vitro* dati liecināja, ka 20 % etilspirta šķīdumā 15 minūšu laikā izdalās 80 % zāļu. Uz polimetakrilāta-trietilcitrāta bāzes gatavotā zāļu forma ir ļoti jutīga pret etilspirtu, un tās ilgstošas darbības īpašības izzūd neilgi pēc saskares, kas padara to līdzīgu tūlītējas iedarbības zāļu formai.

Augsta etilspirta koncentrācija *in vitro* arī nozīmīgi ietekmēja hidromorfonu saturošu preparātu un ilgstošas darbības sistēmu, kas sastāv no B tipa aminometakrilāta kopolimēra (*Eudragit RS*), šķīdību. Šis preparāts nekad nav bijis pieejams tirdzniecībā.

Citas sistēmas etilspirts būtiski neietekmēja.

### 3. Klīniskie jautājumi

Lielākajai daļai vērtēto preparātu bija iesniegti tikai *in vitro* dati. Ierobežotā skaitā gadījumu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza arī *in vivo* pētījumu rezultātus un/vai pārskatu par blakusparādību ziņojumiem, kas varētu būt saistīti ar vienlaikus alkohola lietošanu.

*In vivo* pētījumos, kas veikti ar hidromorfona zāļu formu, kas gatavota uz B tipa aminometakrilāta kopolimēra (*Eudragit RS*) bāzes, apstiprināja esošos *in vitro* datus, kas liecina, ka alkohols ietekmē zāļu formu.

Vēl vienā pētījumā, kurš veikts ar hidromorfona zāļu formu, kas gatavota uz celulozes acetāta 398-10 bāzes, un ar makrogola 3350 zāļu formu, apstiprināja *in vitro* pētījumu secinājumus, ka vienlaikus lietota alkohola ietekme uz farmakokinētikas rādītājiem ir visai ierobežota.

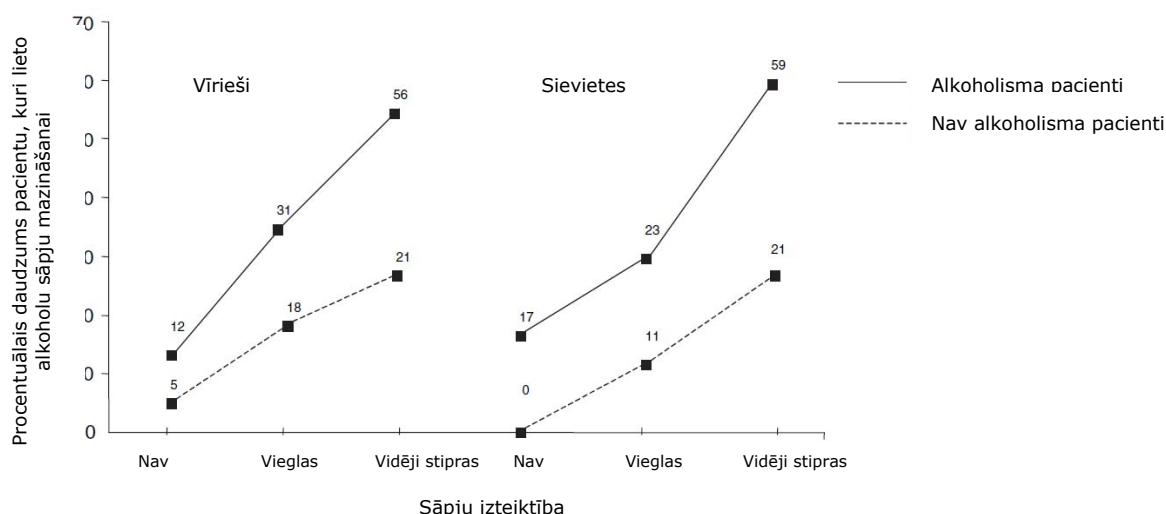
Vienīgā ar morfijs preparātu veiktā pētījuma rezultāti (etilceluloze N-50, C tipa metakrilskābes kopolimērs, polietilēnglikols 6000 un dietilftalāta zāļu forma) liecina, ka salīdzinoši liels alkohola daudzums gandrīz nemaz nerada ietekmi *in vivo*.

Ziņots par nelielu mijiedarbības gadījumu skaitu starp alkoholu un opioīdu līdzekļiem, lielākā daļa ziņojumu ietvēra tīšu pārdozēšanu vai ļaunprātīgu lietošanu kopā ar citiem preparātiem, un dažos gadījumos iznākums bija letāls. Ņemot vērā preparātu veidu un iesaistīto pacientu populāciju, atzīts, ka par nozīmīgu skaitu gadījumu netiek ziņots.

Pacienti ar hroniskām sāpēm bieži lieto alkoholu, jo tas mazina sāpju uztveri. Zinātniskajā literatūrā alkohola lietošanu uzskata par aizsargmehānismu cīņai ar sāpju izraisīto stresu.

To vēl vairāk var pastiprināt fakts, ka daudziem pacientiem ar hroniskām sāpēm ir arī depresija. Depresija vienlaikus ar sāpēm izraisa lielāku ietekmi nekā katrs traucējums atsevišķi un pacientiem ar sāpēm depresija ir saistīta ar sāpēm vairāk vietās, stiprākām sāpēm, ilgākām sāpēm un lielāku vājas atbildes reakcijas iespējamību pret ārstēšanu (*Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890-897*).

*Brennan et al* saistību starp sāpēm un alkohola lietošanu vērtēja 401 gados vecākam cilvēkam ar dažādiem alkohola lietošanas ieradumiem (*Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86*). Pētījumā bija iekļauti gan alkoholisma pacienti, gan tie, kuri nav alkoholiķi. Gan vieni, gan otri ziņoja par alkohola lietošanu sāpju mazināšanai, lai gan tie, kuri nav alkoholisma pacienti, ziņoja retāk (skat. 1. attēlu). Sāpju pētījuma sākumā bija nozīmīgs alkohola lietošanu paredzošs faktors trīs gadu novērošanas periodā.



**1. attēls.** Alkohola lietošana sāpju mazināšanai alkoholisma pacientiem un tiem, kuri nav alkoholisma pacienti.

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

Lai gan var teikt, ka pacienti alkoholu kā pašārstēšanās līdzekli lieto mazāk, ja viņi tiktu pietiekami ārstēti ar tādiem pretsāpju līdzekļiem kā opioīdi, neseno publicētā Dānijas Veselības pētījuma (*Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12*) rezultāti liecina par dažādām uzvedības iezīmēm. Šajā pētījumā pacientiem uzdeva jautājumus par alkohola lietošanas reižu skaitu pēdējā nedēļā un periodiskas alkohola lietošanas biežumu pēdējā mēnesī (5292 respondenti). Aptuveni 20 % respondentu ziņoja par hroniskām sāpēm (> 6 mēneši). Saistība starp hroniskām sāpēm un alkohola lietošanu ir apkopota tālāk tabulā.

**2. tabula.** Daudzvariantu loģistiskās regresijas analīžu rezultāti, kas norāda saistību starp hroniskām sāpēm un alkohola lietošanu.

|                                                             | %    | Or <sup>a</sup> | 95% TI    | n    |
|-------------------------------------------------------------|------|-----------------|-----------|------|
| <i>Izteikta alkohola lietošana</i>                          |      |                 |           |      |
| Kopā                                                        | 14,2 |                 |           | 5159 |
| Hroniskas sāpes un lieto opioīdus                           | 10,8 | 0,71            | 0,39-1,31 | 119  |
| Hroniskas sāpes un nelieto opioīdus                         | 13,5 | 0,91            | 0,74-1,13 | 943  |
| Nav hronisku sāpju                                          | 14,4 | 1               |           | 4097 |
| <i>Periodiska alkohola lietošana vismaz vienreiz mēnesī</i> |      |                 |           |      |
| Kopā                                                        | 48,8 |                 |           | 5186 |
| Hroniskas sāpes un lieto opioīdus                           | 22,3 | 0,36            | 0,22-0,57 | 120  |
| Hroniskas sāpes un nelieto opioīdus                         | 42,5 | 0,87            | 0,74-1,02 | 953  |
| Nav hronisku sāpju                                          | 50,9 | 1               |           | 4113 |
| <i>Lieto alkoholu retāk nekā vienreiz mēnesī</i>            |      |                 |           |      |
| Kopā                                                        | 17,1 |                 |           | 5178 |
| Hroniskas sāpes un lieto opioīdus                           | 33,1 | 2,41            | 1,58-3,67 | 120  |
| Hroniskas sāpes un nelieto opioīdus                         | 21,9 | 1,44            | 1,19-1,73 | 951  |
| Nav hronisku sāpju                                          | 15,6 | 1               |           | 4107 |

<sup>a</sup> Pielāgota atbilstoši dzimumam, vecumam un apvienojot skolu un arodizglītību.

<sup>b</sup> Patēriņš nedēļā: vīrieši, >21 alkohola deva: sievietes, >14 alkohola devas.

<sup>c</sup> Piecas vai vairāk alkohola devas vienā reizē.

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

## 4. Ieguvumu un riska attiecība

Nemot vērā visus iesniegtos datus, var secināt, ka lielākajai daļai ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamu opioīdu Eiropas Savienībā nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar alkoholu.

Lai gan farmakodinamiska mijiedarbība ar alkoholu var rasties neatkarīgi no zāļu formas, lielākajā daļā gadījumu farmakokinētiskā mijiedarbība nebūs klīniski nozīmīga, tādēļ nav nepieciešami citi pasākumi papildus ierosinātajam formulējumam zāļu aprakstā. *In vitro* 50 % novērtēto zāļu formu ietekmē etilspirta šķīdumi, bet lielākajā daļā gadījumu etilspirta ietekme uz šķīdības pakāpi ir neliela.

Izņēmums ir viena morfiņa zāļu forma, kurai kā ilgstošas darbības nodrošināšanas mehānismu izmanto **polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalku**, no kura, lietojot vienlaikus ar alkoholu, var notikt strauja devas atbrīvošanās. Šā preparāta šķīdības īpašības (20 % etilspirta šķīdumā 15 minūšu laikā izšķīst 80 % vielas) pārsniedz *Ph. Eur.* parastas darbības līdzekļiem noteikto robežu (NLT 45 minūšu laikā izšķīst 75 % aktīvās vielas). Turklāt tā kā šī atbrīvošanās mehānisma dēļ preparātu paredzēts lietot vienreiz dienā, tas satur daudz morfiņa, un tādēļ blakusparādību risks pēc straujas devas atbrīvošanās arī ir lielāks.

Nozīmīgu ietekmi novēroja arī uz hidromorfona vienreiz dienā lietojamo zāļu formu, kas netiek tirgota Eiropas Savienībā.

Ņemot vērā pieejamos datus, tostarp arī publicētos datus par alkohola lietošanu ar opioīdiem ārstētiem pacientiem, Komiteja uzskata, ka pašreizējie brīdinājumi un kontrindikācijas nav pietiekami, lai aizsargātu pacientus no nozīmīgas mijiedarbības ar alkoholu, kāda novērota polimetakrilāta-trietilcitrāta zāļu formai. Komiteja arī uzskata, ka turpmāki riska mazināšanas pasākumi atbilstoši nemazinātu bažas.

Tādēļ pacienti, kuri lieto šo konkrēto zāļu formu, ir pakļauti ievērojami lielākam nopietnu blakusparādību, piemēram, elpošanas nomākuma un nāves, riskam.

Visiem citiem spēcīgiem opioīdu ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamiem līdzekļiem Eiropas tirgū (zāļu formām, kas nesatur polimetakrilāta-trietilcitrātu) nozīmīgs straujas devas atbrīvošanās risks alkohola lietošanas dēļ netika konstatēts. Tomēr visiem šiem līdzekļiem iespējama farmakodinamiska mijiedarbība un tā vienlīdz konsekvēnti jāiekļauj visu preparātu zāļu aprakstos. Lai gan lielākai daļai preparātu zāļu aprakstā jau ir norādīti brīdinājumi un informācija par šo mijiedarbību, formulējums jāasaskaņo, lai nodrošinātu vienādu informētības līmeni.

Novērtējums šīs procedūras ietvaros sniedza pārskatu par ilgstošas darbības sistēmām Eiropas Savienībā iekšķīgi opioīdus saturošiem līdzekļiem. Ne visi Eiropas tirgū pieejamo PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamo opioīdu preparātu sāpju ārstēšanai reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza datus, un tādēļ nevar garantēt, ka ir novērtēti visi Eiropas Savienībā reģistrētie preparāti. Tādēļ valstu atbildīgajām iestādēm, ņemot vērā dalībvalstī reģistrēto preparātu ilgstošas darbības mehānismu, jānosaka piemēroti pasākumi, kas jāveic konkrētiem preparātiem.

## 5. Atkārtotas izskatīšanas procedūra

Pēc *CHMP* 2010. gada 22. jūlijā pieņemtā atzinuma viens reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza detalizētu pamatojumu atzinuma atkārtotai izskatīšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka:

1. *CHMP* nav pievērsusies jautājumam par papildu risku pacientiem, ko izraisa ilgstošas darbības opioīdu zāļu formas, kas ir jutīgākas pret alkohola ietekmi salīdzinājumā ar atsauces līdzekli, nesniedzot papildu ieguvumu pacientam;
2. atzinumā nav ņemti vērā agrāk pašas Komitejas darba grupu, t. i., *EWP* un *QWP*, pēc *CMD(h)* lūguma sniegtie ieteikumi; turklāt nav sniegts pārliecinošs skaidrojums šo ieteikumu neņemšanai vērā;
3. *CHMP* secinājumi ir patvaļīgi. Pirmkārt, atzinumā nav sniegta informācija par pieņemamības kritērijiem, kas izmantojami attiecībā uz farmakokinētiskās mijiedarbības ar alkoholu klīnisko nozīmību. Otrkārt, *CHMP* pieeja mijiedarbībai ar alkoholu neatbilst tās pieejai mijiedarbībai ar uzturu;
4. atzinums nav pietiekami pamatots. Piemēram, pieņēmumi par dažu zāļu formu izmaiņām izdarīti, balstoties tikai uz palīgvielām; šeit *CHMP* nav ņēmusi vērā 2010. gada 23. jūnijā mutiskās noklausīšanās laikā sniegtos pierādījumus tam, ka šādi pieņēmumi ir nepilnīgi.

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka lūguma *CHMP* organizēja īpaši šim jautājumam veltītu ekspertu sanāksmi, kurā piedalījās tehnoloģiju/zāļu formu zinātnes, farmakokinētikas un klīniskās/medicīniskās prakses speciālisti, lai konsultatīvā veidā sniegtu atbildes uz specifiskiem jautājumiem saistībā ar atkārtotas izvērtēšanas pamatojumu.

Novērtējot detalizēto atkārtotas jautājuma izskatīšanas pamatojumu, ko sniedzis reģistrācijas apliecības īpašnieks, referentu vērtējuma ziņojumus, īpaši šā jautājuma risināšanai organizētās ekspertu sanāksmes secinājumus un reģistrācijas apliecības īpašnieka izteiktās bažas par īpaši šā jautājuma risināšanai organizētās ekspertu sanāksmes secinājumiem un visu pārskatīšanas procedūras laikā iesniegto informāciju, *CHMP* apsprieda katru no iesniegtajiem argumentiem:

**1. *CHMP* nav pievērsusies jautājumam par papildu risku pacientiem, ko izraisa ilgstošas darbības opioīdu zāļu formas, kas ir jutīgākas pret alkohola ietekmi salīdzinājumā ar atsaucē līdzekli, nesniedzot papildu ieguvumu pacientam.**

Savā sākotnējā atzinumā *CHMP* izskatīja jautājumu par papildu risku pacientiem un apstiprināja ieteikumu atsaukt un pārveidot zāļu formas, ja mijiedarbība ir tik liela, ka preparāti sāk līdzināties tūlītējas darbības zāļu formām (saturot opioīdu devu, kāda piemērota ilgstošas darbības zāļu formām). Šajā kontekstā fakts, ka preparāts ir paredzēts lietošanai vienreiz vai divreiz dienā, var būt nozīmīgs, ņemot vērā lielāko devu, kāda parasti ir vienreiz dienā lietojamo preparātu sastāvā.

Turklāt *CHMP* piekrita brīdinājuma par farmakodinamiku iekļaušanai visu citu Eiropas tirgū esošo preparātu dokumentācijā. Tas pamatots ar faktu, ka farmakodinamiska mijiedarbība starp opioīdiem un alkoholu var rasties neatkarīgi no zāļu formas. Komiteja arī izskatīja iespēju ieviest farmakokinētisku brīdinājumu gadījumos, kad var būt zināma papildu mijiedarbība ar zāļu formām. Šajā aspektā atzīmēja, ka lielākajā daļā gadījumu *in vitro* – *in vivo* korelācija ir neskaidra un tādēļ nebūtu pieņemami uzskatīt, ka iespējama farmakokinētiska mijiedarbība. To skaidri apliecina pieejamie dati vienam konkrētam preparātam, kam *in vitro* mijiedarbība ir nozīmīga, bet preparāta farmakokinētiskie parametri cilvēkiem, kas to lietoja kopā ar ūdeni vai alkoholu, būtiski neatšķīrās (etilceluloze N-50, C tipa metakrilskābes kopolimērs, polietilēnglikols 6000 un dietilftalāta preparāts).

Komiteja arī izteicās par to, cik noderīga zāļu parakstītājiem un pacientiem būtu farmakokinētiska brīdinājuma, kas atspoguļo *in vitro* datus, iekļaušana zāļu aprakstā. Ņemot vērā, ka ierosinātais brīdinājums par farmakodinamiku jau iesaka nelietot preparātu vienlaikus ar alkoholu, kā arī ņemot vērā *in vitro* datu ierobežojumus un to interpretēšanas grūtības zāļu parakstītājiem, lielākā daļa Komitejas locekļu uzskatīja, ka farmakokinētiska brīdinājuma pievienošana, pamatojoties uz *in vitro* datu aprakstu, nepadarītu pacientiem un zāļu parakstītājiem skaidrāku vēstījumu par nepieciešamību izvairīties no zāļu lietošanas vienlaikus ar alkoholu.

**2. Atzinumā nav ņemti vērā agrāk pašas Komitejas darba grupu, t. i., *EWP* un *QWP*, pēc *CMD(h)* lūguma sniegtie ieteikumi; nav arī sniegts pārliecinošs skaidrojums šā padoma neņemšanai vērā.**

Pieņemot 2010. gada 22. jūlija atzinumu par šo procedūru, *CHMP* bija pilnībā informēta par šo darba grupu nostāju. *QWP* ieteikums bija, ja iespējams, zāļu formas izstrādāt, izvairoties no fizikālās un ķīmiskās nesaderības ar alkoholu. Ja tas nav iespējams, *QWP* ieteica zāļu aprakstā iekļaut citādu formulējumu. Jautājums par to, kas uzskatāma par klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar alkoholu, bija atstāts *EWP* ziņā. *EWP* ieteikums bija ņemt vērā sliktāko scenāriju, uzturēšanās laiku kuņģī 1–2 stundas un iespējamo saskari ar augstu alkohola koncentrāciju. Līdz ar to gadījumos, kad redzama paātrināta zāļu izdalīšanās, *EWP* ieteikums bija iekļaut marķējumā brīdinājumus un apsvērt riskvadības stratēģijas.

Detalizētajā atkārtotas izskatīšanas pamatojumā reģistrācijas apliecības īpašnieks atsaucās uz statistisko analīzi, kas apstiprina ģenēriskā un oriģinālpreparāta atšķirīgās pārvērtības alkohola klātbūtnē. Šis aspekts nav ietverts šajā procedūrā un nesniedz nozīmīgu informāciju par izskatāmo problēmu. Šajā pārskatīšanas procedūrā svarīgāk nekā apstiprināt, ka ģenēriskais un oriģinālpreparāts ir bioekvivalenti, ir ņemt vērā, vai *in vitro* novērotā ietekme izraisa nepieņemamu risku pacientiem.

Šajā novērtējumā Komiteja ņēma vērā datus, kas iesniegti par dažādiem laika posmiem. Nozīmīgas mijiedarbības iespējamība pēc alkohola lietošanas progresējoši samazinās laika gaitā, jo notiek vielas atšķaidīšana ar kuņģa sekrētu un siekalām, kā arī kuņģa iztukšošana. To apliecina etanola līmeņa mērījumi kuņģī un divpadsmitpirkstu zarnā pēc alkohola lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem. Etanola koncentrācija kuņģī pēc alkohola lietošanas samazinājās strauji – par 70 % 10 min laikā (*Levitt et al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Lietojot kopā ar uzturu, alkohola izvadīšana no kuņģa aizkavējas, bet aizvien ir nozīmīga (50–60 % vienas stundas laikā, *Levitt, 1997, un Cortot et al, Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

**3. CHMP secinājumi ir patvaļīgi. Pirmkārt, atzinumā nav sniegta informācija par pieņemamības kritērijiem, kas izmantojami attiecībā uz farmakokinētiskās mijiedarbības ar alkoholu klīnisko nozīmību. Otrkārt, CHMP pieeja mijiedarbībai ar alkoholu neatbilst tās pieejai mijiedarbībai ar uzturu.**

Atzinumā nav sniegta informācija par pieņemamības kritērijiem, kas izmantojami saistībā ar farmakokinētiskās mijiedarbības klīnisko nozīmīgumu, jo pašlaik nav standarta pieņemamības kritēriju, kas izmantojami šajā kontekstā.

Turklāt pašlaik IVIV korelācija lielākajai daļai preparātu ir neskaidra. No iepriekš minētā izriet, ka dati, kas sniegti par alkohola ietekmi *in vitro* uz šo preparātu šķīdības īpašībām, nav uzskatāmi par drošu faktoru, pēc kā noteikt iespējamās pārvērtības *in vivo*, un tādēļ tādus ieteikumus kā preparātu atsaukšana vai zāļu formas pārveidošana var pieņemt tikai preparātiem, kuriem *in vitro* ir vērojama tāda apjoma mijiedarbība, kas liecina, ka preparāti rada nopietnu risku pacientiem.

Detalizētajā atkārtotās izskatīšanas pamatojumā reģistrācijas apliecības īpašnieks atsaucās uz konkurējošu preparātu, no kura oksikodona atbrīvošanās alkohola klātbūtnē paātrinās, izmantojot to kā iespējami klīniski nozīmīgas mijiedarbības piemēru. Saskaņā ar datiem, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks, kas pieprasa atkārtotu izskatīšanu, iesniedzis par konkurējošu preparātu, šim preparātam aktīvās vielas atbrīvošanās sāk paātrināties aptuveni 30 minūtes pēc saskares ar alkoholu, un tiek uzskatīts, ka 76,5 % oksikodona devas izdalās stundas laikā pēc saskares ar alkoholu aptuveni 24 % koncentrācijā. Nevar uzskatīt, ka preparāts ar šādām šķīdības īpašībām ir līdzīgs tūlītējas darbības zāļu formai.

Tomēr līdzīgā 2007. gadā veiktā šķīdības pētījumā konstatēts, ka pēc 60 minūtēm atsaucē līdzekļa (ko reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata par drošu līdzekli) šķīdības ātrums bez alkohola klātbūtnes bija pat lielāks nekā konkurējošā preparāta šķīdības ātrums, saskaroties ar 20 % etilspirtu.

Jāņem vērā, ka šajos datos, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis par konkurējošo preparātu, izteiktākā alkohola ietekme nav pie augstākās pārbaudītās alkohola koncentrācijas (40 %), bet pie 28–32 %. Arī tas apliecina iesniegto datu ierobežojumus.

No visiem iepriekš minētajiem apsvērumiem, ietverot arī esošo datu ierobežojumus un pašreizējo zinātnisko informāciju, izriet, ka Komiteja šobrīd nevar sniegt vispārējus ieteikumus par pieņemamības kritērijiem, kas piemērojami farmakokinētiskās mijiedarbības ar alkoholu klīniskās nozīmības novērtēšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks, to norādot arī atkārtotās izvērtēšanas pamatojumā, uzskatīja, ka CHMP atzinumā nav bijusi vienāda pieeja mijiedarbībai ar alkoholu un mijiedarbībai ar uzturu.

Labi zināms, ka uzturs var ietekmēt zāļu farmakokinētiskos parametrus. Saistībā ar to ir svarīgi piezīmēt, ka ar uzturu saistītas mijiedarbības ietekme tiek vērtēta *in vivo*, tādēļ dati par uztura ietekmi pēc iespējas precīzāk ataino reālo mijiedarbības apjomu. Mijiedarbība ar uzturu tiek ņemta vērā un atainota zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā pacientiem un zāļu parakstītājiem.

Attiecībā uz alkoholu lielākā daļa pieejamo datu ir saistīti tikai ar *in vitro* pārbaudēm, tādēļ iepriekš skaidroto iemeslu dēļ nevar uzskatīt, ka tie tieši attiecināmi uz *in vivo* apstākļiem. Ņemot vērā, ka ierosinātais brīdinājums par farmakodinamiku jau norāda, ka jāizvairās no zāļu lietošanas vienlaikus ar alkoholu, ņemot arī vērā *in vitro* datu ierobežojumus un to interpretēšanas grūtības zāļu parakstītājiem, lielākā daļa Komitejas locekļu uzskatīja, ka farmakokinētiskās mijiedarbības brīdinājuma pievienošana saskaņā ar *in vitro* datu aprakstu nepadarītu skaidrāku vēstījumu pacientiem un zāļu parakstītājiem par nepieciešamību izvairīties no zāļu lietošanas vienlaikus ar alkoholu.

Tādēļ secināts, ka pieeja nav uzskatāma par nekonsekventu, pirmkārt, tādēļ, ka alkohola gadījumā ieteikums nelietot preparātu vienlaikus ar alkoholu būs vienmēr, neatkarīgi no zāļu formas. Otrkārt, tādēļ, ka, atšķirībā no alkohola, zāļu aprakstā sniegtā informācija par mijiedarbību ar uzturu ataino *in vivo* pētījumus un tādēļ tai ir skaidra pievienotā vērtība priekš zāļu parakstītājiem un pacientiem.

**4. Atzinums nav pietiekami pamatots. Īpaši izteikti pieņēmumi par dažu zāļu formu izmaiņām, balstoties tikai uz palīgvielām; šeit CHMP nav ņēmusi vērā 2010. gada 23. jūnijā mutiskās noklausīšanās laikā sniegtos pierādījumus tam, ka šādi pieņēmumi ir nepamatoti.**

Paredzamais šķīdības ātruma pieaugums, kas novērots ilgstošas darbības preparātiem, ir saistīts ar to, ka ilgstošās darbības sistēma kļūst nestabila alkohola klātbūtnē. Tas ir saistīts ar katras zāļu formas specifiskumu, proti, palīgvielu fizikālajām īpašībām un ražošanas procesu. Tomēr ir skaidrs, ka gadījumos, kad *in vitro* novērota augstākās pakāpes mijiedarbība, palīgvielu lielā šķīdība alkoholā sniedz pārliecinošu skaidrojumu šim novērojumam.

Atkārtotas izvērtēšanas pamatojumā reģistrācijas apliecības īpašnieks minēja *Smith et al* rakstu (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics* 398 (2010) 93-96), lai parādītu, ka pirms datu novērtēšanas nedrīkst uzskatīt, ka alkohols neietekmē zāļu formas.

Sākotnējā atzinumā CHMP nesecināja, ka alkohols neietekmē analizētās zāļu formas. Atzinumā skaidri norādīts, ka alkohols *in vitro* ietekmēja 50 % zāļu formu. Tomēr ir apspriežams jautājums, vai mijiedarbības apjoms ir tāds, ka var uzskatīt, ka tam ir klīniska nozīme un ka tas rada nozīmīgu risku pacientam.

Jāņem vērā, ka, lai gan iepriekšminētā raksta autori secina, ka "šķīdība *in vitro* var sniegt pierādījumus par neviendabīgu zāļu formu reakciju pret iekšķīgi lietotu alkoholu", nav sniegti ieteikumi par konkrētiem preparātiem, jo "... nepieciešami turpmāki pētījumi, lai izprastu saistību starp devu formu, zāļu formu un konfigurāciju un zāļu atbrīvošanos alkohola klātbūtnē".

Pēc visu detalizēto atkārtotas izskatīšanas pamatojumu un reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto argumentu novērtēšanas un referentu viedokļu izskatīšanas, zinātniskām apspriedēm Komitejā un, ņemot vērā īpaši šā jautājuma risināšanai izveidotās ekspertu grupas secinājumus, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieka izteiktās bažas par šo jautājumu, CHMP secināja, ka preparāti ar polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalku ir kaitīgi parastos lietošanas apstākļos un ka citu preparātu zāļu aprakstos jāizdara izmaiņas, iekļaujot brīdinājumu un ieteikumu izvairīties no lietošanas vienlaikus ar alkoholu. Tādēļ Komiteja uzskata, ka tās 2010. gada 22. jūlija atzinums ir atstājams spēkā.

## **Pamatojums zāļu aprakstu, lietošanas instrukciju un marķējuma teksta izmaiņām**

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamiem Eiropas Savienības tirgū pieejamiem opioīdu preparātiem sāpju ārstēšanai (stipras ilgstošas sāpes, kas noturīgas pret ārstēšanu ar iepriekš lietotiem līdzekļiem);
- Komiteja ņēma vērā visus pieejamos reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus;
- Komiteja ņēma vērā, ka farmakodinamiska mijiedarbība starp opioīdu preparātiem un alkoholu var rasties neatkarīgi no zāļu formas;
- Komiteja ņēma vērā, ka saskaņā ar literatūrā publicētajiem datiem nozīmīga procentuālā daļa pacientu, kas lieto šos līdzekļus, neatturas no alkohola lietošanas, neraugoties uz sniegtajiem brīdinājumiem un kontraindikācijām;
- Komiteja ņēma vērā, ka preparātiem, kam ilgstošas darbības mehānisma nodrošināšanai nav izmantots polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalks, nav raksturīga nozīmīga mijiedarbība ar alkoholu, kas varētu izraisīt nelabvēlīgu ietekmi parastos lietošanas apstākļos;
- Komiteja ņēma vērā, ka, tā kā var rasties farmakodinamiska mijiedarbība ar alkoholu, iepriekš minēto preparātu zāļu aprakstos skaidrā un saskaņotā veidā jāapraksta farmakodinamiskā mijiedarbība starp opioīdu preparātiem un alkoholu;

tādēļ Komiteja ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībā, kuras attiecīgie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir norādīti III pielikumā.

Tā kā dati nebija iesniegti par visiem preparātiem, kas ietverti šajā pārskatīšanas procedūrā, valstu kompetentajām iestādēm atbilstoši katrā dalībvalstī reģistrēto preparātu ilgstošās darbības mehānismam jānodrošina piemērotu pasākumu veikšana attiecībā uz konkrētiem preparātiem.

## **Pamatojums reģistrācijas apliecības darbības pārtraukšanai uz laiku**

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamiem opioīdu preparātiem sāpju ārstēšanai (stipras ilgstošas sāpes, kas noturīgas pret ārstēšanu ar iepriekš lietotiem līdzekļiem);
- Komiteja ņēma vērā visus pieejamos reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus;
- Komiteja ņēma vērā, ka farmakodinamiska mijiedarbība starp opioīdu preparātiem un alkoholu var rasties neatkarīgi no zāļu formas;
- Komiteja uzskatīja, ka preparātu, kam ilgstošas darbības mehānisma nodrošināšanai izmantots polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalks, šķīdību nozīmīgi ietekmē alkohola klātbūtne, izraisot nekontrolētu strauju lielākās daļas aktīvās vielas izdalīšanos, un tādēļ preparātam ir nozīmīga mijiedarbība ar alkoholu, kam var būt svarīga klīniska ietekme (piemēram, elpošanas nomākums un nāve);
- Komiteja, ņemot vērā literatūrā publicētos datus, uzskatīja, ka nozīmīga procentuālā daļa pacientu populācijas, kas lieto šīs zāles, neatturas no alkohola lietošanas, neraugoties uz sniegtajiem brīdinājumiem un kontrindikācijām, un ka tādēļ esošie riska mazināšanas pasākumi atbilstošā veidā nemazina bažas;
- Komiteja arī uzskata, ka turpmāki riska mazināšanas pasākumi atbilstoši nemazinātu bažas;
- tādēļ Komiteja uzskatīja, ka pacientiem, kuri pakļauti iepriekš minēto preparātu iedarbībai un vienlaikus lieto alkoholu, ir nozīmīgi lielāks nopietnu blakusparādību, piemēram, elpošanas nomākuma un nāves, risks;
- Komiteja uzskatīja, ka PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamie opioīdu preparāti sāpju ārstēšanai ar polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalku kā ilgstošas darbības mehānismu ir kaitīgi normālos lietošanas apstākļos saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu,

līdz ar to *CHMP* ieteica uz laiku pārtraukt PVO skalas 3. līmeņa ilgstošas darbības perorālo opioīdu preparātu sāpju ārstēšanai, kas ilgstošas darbības mehānisma nodrošināšanai satur polimetakrilāta-trietilcitrāta apvalku, reģistrācijas apliecību darbību (skat. I pielikumu).

Lai reģistrācijas apliecības darbību varētu atjaunot, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāsniedz pierādījumi, ka preparāta zāļu forma ir manīta, ka tam ir pieņemamas izdalīšanās īpašības un kvalitāte, drošība un efektivitāte ir tāda pati kā pašlaik reģistrētai zāļu formai, bet nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar alkoholu. Jaunā zāļu forma jāapstiprina iesaistīto dalībvalstu atbildīgajām iestādēm (skat. IV pielikumu).