

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid Oxynal 10 mg/5 mg ja 20 mg/10 mg ning toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg ja 40 mg/20 mg ja sarnased nimetused (OXN PR) on oksükodoon-hüdrokloriidi ja naloksoon-hüdrokloriidi fikseeritud kombinatsiooni sisaldavad ravimid. Kehtiv OXN PR-i näidustus on „tugev valu, mida saab piisavalt ohjata ainult opioidvaluvaigistitega.”

31. augustil 2012 esitas müügiloa hoidja vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste kohta II tüüpi muudatuse, millega nõuti näidustuse „mööduka kuni raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatiline ravi juhul, kui dopaminergilisest ravist ei piisa” lisamist. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetluses piirduti rahutute jalgade sündroomi näidustusega „raske kuni väga raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatiline ravi teise valiku ravimeetodina juhul, kui dopaminergiline ravi ei ole andnud tulemusi”.

Et viiteliikmesriik ja asjaomased liikmesriigid ei jõudnud muudatuse osas kokkuleppele, algatas Saksamaa 2. mail 2014 määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 2 kohase esildise.

Madalmaade tõstatatud küsimuste alusel vaatles inimravimite komitee järgmisi küsimusi.

1. Puuduvad efektiivsuse säilimist ja pikaajalist ohutust kinnitavad tõendid, mida ei leitud uuringu avatud jätkufaasis selle metodoloogiliste piirangute tõttu.

Rahvatervise vallas ei ole esitatud veenvaid teaduslikke tõendeid selle kohta, et fikseeritud annuses oksükodooni/naloksooni kombinatsiooni kasulikkus idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi ravis on suurem kui eeldatavad kõrvaltoimed, nagu sõltuvus, võõrutusnähud, augmentatsioon, väär- ja kuritarvitamine, mida seostatakse tugevate opioidide kasutamisega kuni 90 mg suukaudse morfiiniga võrdse tugevusega annustes.

2. Arvestades riske peetakse ainult ühest lühiajalisest kesksest katsest pärinevaid kliinilisi andmeid ebapiisavateks. Seepärast peab taotleja esitama lisatõendeid selle kohta, et ühe keskse katse põhjal on heakskiitmise eri kriteeriumid täidetud.

Teaduslik arutelu

Efektiivsus

OXN PR-i efektiivsuse ja ohutuse tõendamiseks mööduka kuni raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatilises ravis juhul, kui dopaminergilisest ravist ei piisa, kasutati taotlusdokumentide alusena keskset III faasi kliinilist uuringut (nr OXN 3502) ja uuringu avatud jätkufaasi (nr OXN 3502S).

Keskse III faasi kliinilise uuringu tulemusi peetakse kindlateks ja järjepidevateks esmaste ja teiseste efektiivsuse parameetrite poolest (käsitletakse haiguse raskust ja mõju ning elukvaliteeti) ning vastajate määrade ja eri allrühmade analüüside poolest.

Isegi väga konservatiivse statistilise lähenemisviisi kasutamisel oli toime ulatus (idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi keskmine vähenes 5,9 punkti võrreldes platseeboga) kooskõlas nende platseebo-kontrollitud uuringute tulemustega, kus esimese ravimeetodina olid heaks kiidetud dopamiini agonistid, või veidi paremgi.

Järelikult on keskses uuringus OXN3502 veenvalt tõendatud OXN PR-i lühiajalist efektiivsust raske või väga raske rahutute jalgade sündroomi teise ravimeetodina juhul, kui dopaminergiline ravi ei ole andnud tulemusi.

Ravitoime säilimist uuriti keskse uuringu avatud jätkufaasis. Jätkufaasis osales 97% topeltpimedas kontrollitud uuringu lõpuni teinud patsientidest. Jätkufaasi lõpus 52. nädalal saadud tulemused näitasid idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi punktisumma mõningast suurenemist võrreldes 12-nädalase topeltpimedas faasi lõpuosa tulemustega. Idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi keskmine tulemus avatud jätkufaasi lõpus oli 9,72, mis vastab kergetele sümptomitele. Jätkufaasi aegne ravitoime oli sõltumatu keskse uuringu aegsest ravist.

Erinevalt topeltpimedas faasi lõpust täheldati jätkufaasi lõpuks patsientide seisundi täiendavat paranemist teiseste efektiivsuse parameetrite poolest, sealhulgas vastavalt haiguse raskuse vähenemine, unekvaliteedi tõus, rahutute jalgade sündroomiga seotud valu ja elukvaliteet.

Inimravimite komitee märkis, et jätkufaasis kasutatud OXN PR-i igapäevane keskmine annus oli peaaegu identne (ja pisut väiksemgi) topeltpimedas faasis kasutatud igapäevase keskmise annusega (vastavalt 18,12 mg ja 22,62 mg) ning jätkufaasis ei olnud erinevusi varem kas OXN PR-iga või platseeboga ravitud allrühmade keskmistes annustes.

Inimravimite komitee möönis avatud uuringu metodoloogilisi piiranguid, kuid oli seisukohal, et müügiloa hoidja oli toime säilimise kohta kuni 52. ravinädalani esitanud põhjendatud selgitused.

Inimravimite komitee märkis, et kirjanduses on tõendeid, et rahutute jalgade sündroomi patogeneesis osaleb spinaalsel ja supraspinaalsel tasandil endogeensete opioidide süsteem ning seetõttu on mõistlik põhjendada opioidide kasutamist rahutute jalgade sündroomi raviks^{1,2}. Peale selle toonitas inimravimite komitee raske kuni väga raske rahutute jalgade sündroomi rahuldamata ravivajadust.

Ohutus

Üksikasjalikult vaadati läbi nii topeltpimedas faasi kui ka jätkufaasi (OXN3502/S) ohutusandmed.

Kõrvalnähtude ja seonduvate kõrvalnähtude esinemissagedus oli mõlemas uuringufaasis (OXN3502/S) enamasti võrreldav ja viitab OXN PR-i paremale taluvusele jätkufaasis. Ühtlasi leiti, et ohutusprofiil on kooskõlas OXN PR-i kasutamisega valuravis, kus kõrvalnähtudest teatatakse sagedamini ravi algul. Kõrvalnähtude, raskete kõrvalnähtude ja tõsiste kõrvalnähtude esinemissageduses ei olnud märkimisväärseid erinevusi noorte ja eakate patsientide ega naiste ja meeste võrdluses (kokkuvõttes ja ravi kaupa).

Uuringutes OXN3502/S ei teatatud ühestki augmentatsiooni, ravimitaluvuse, psühholoogilise sõltuvuse, väär- ega kuritarvitamise juhtumist.

Opioidisõltuvuse vaatlemisel selgus, et jätkufaasis oli kõrvalnähtudest teatamise tavakorra raames saadud kaks teadet võrutussümptomite kohta. Neli nädalat pärast jätkufaasi lõppu toimunud järelkontrolli erivisiidi ajal teatas 176 patsiendist veel 10 patsienti füüsilise sõltuvuse märkidest. Kord aga ei näinud ette annuse järk-järgult vähendamist ja enamuse patsientide puhul ei olnud seda ka tehtud.

Need tulemused on kooskõlas OXN PR-i turustamisjärgse järelevalve tulemustega valuravis, kus sõltuvust ja seonduvat kuritarvitamist jälgitakse hoolega.

¹ Walters AS et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16: 327332.

² Walters AS et al. The MU Opiate Receptor Knock-out Mouse Shows Increased Sensitivity to Pain, Increased Motor Activity During the Sleep Period and Decreased Serum Iron Parallel to Human Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2011; 34: A199.

Inimravimite komitee leppis kokku, et füüsilise sõltuvuse ja seonduvate võõrutusnähtude riski saab leevendada ja piisavalt ohjata annuste järkjärgulise vähendamise kohta kindlamate nõuannete esitamisega.

Kliiniliste kogemuste ja suuniste põhjal peetakse kontrollitud valuravis opioidivaluvaigistite väär- ja kuritarvitamise võimalust väikeseks. Samuti peetakse teiste opioididega võrreldes OXN PR-i suhtes psühholoogilise sõltuvuse tekkimise ja ravimi kuritarvitamise võimalust väiksemaks, sest tegemist on toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormiga, ning tänapäeval teatakse, et psühholoogilise sõltuvuse risk on suurem toimeaine kiirema vabastamise korral. Pealegi peetakse väikeseks riski, et opioidide agonistidest sõltuvuses olevad isikud väärkasutavad OXN PR-i parenteraalselt või intranasaalselt, sest naloksooni kui opioidi retseptorite antagonistide omaduste tõttu eeldatakse märgatavate võõrutussümptomite teket.

Seega toetas inimravimite komitee seisukohta, et toimeainet prolungeeritult vabastava oksükodooni ja naloksooni ravimvormi OXN PR kasutamine vähendab väär- ja kuritarvitamise riski.

OXN PR-i ohutuse ja õige kasutamise suurendamiseks idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi näidustusel on igapäevaseks maksimaalseks annuseks määratud 60 mg ööpäevas. Inimravimite komitee on arvamisel, et annustamise suunamiseks tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes mainida keskses uuringus kasutatud oksükodoon-hüdrokloriidi/naloksooni keskmist igapäevast annust 20 mg/10 mg, mis on märkimisväärselt väiksem kui valu näidustusel vajalikud annused. Rahutute jalgade sündroomi ravi OXN PR-iga peab jälgima idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi ravis kogenud arst.

Rahutute jalgade sündroomi ravi OXN PR-iga on vastunäidustatud varem opioide kuritarvitanud patsientidel. Rahutute jalgade sündroomi näidustusel heaks kiidetud dopaminergiliste ainete vastava ravimiteabega kooskõlas on lisatud ravimiteabesse hoiatus unisuse / äkilise uinumise ja autojuhtimise / masinate käsitlemise võime kohta.

Peale selle on esitatud selged suunised ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 lisamiseks, et hinnata iga kolme kuu järel iga rahutute jalgade sündroomiga patsiendi puhul kasulikkuse ja riski tasakaalu ning kaaluda toimeaine järk-järgult vähendamise skeemi enne ravi jätkamist kauem kui üks aasta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 on esitatud lisahoiatused OXN PR-i manustamise kohta eakatele olenemata näidustusest.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluses esitatud nõudmise kohaselt on taotleja lubanud läbi viia ravimi kasutamise uuringu ja uuendada riskijuhtimiskava pärast seda, kui ravimi kasutamise uuring on heaks kiidetud, et tegeleda probleemidega, mis tulenevad ebakindlusest, et kliinilise uuringu andmed ei pruugi täielikult iseloomustada võimalikku ravimitaluvuse, sõltuvuse ja ravimi kuritarvitamise riski idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi pikaajalisel kasutamisel.

Järeldus

Inimravimite komitee oli seisukohal, et müügiloo hoidja esitatud andmed on piisavad, et toetada Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste kasutamist raske kuni väga raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatiliseks raviks teise ravimeetodina juhul, kui dopaminergiline ravi ei ole andnud tulemusi. Inimravimite komitee võttis teadmiseks ka Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetustega seostatavad iatogeense sõltuvuse, ainete väär- või kuritarvitamise, augmentatsiooni, ravimitaluvuse ja psühholoogilise sõltuvuse riskid. Kokkuvõttes oli inimravimite komitee seisukohal, et Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste kasulikkus soovitud näidustusel on suurem kui sellega kaasnevad riskid, võttes arvesse inimravimite vastastikuse tunnustamise ja

detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmas juba kokkulepitud riskide minimeerimise lisameetmeid ja soovitatud muudatusi ravimiteabes.

Müügiloa tingimuste muutmise alused ja muudatused ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastes lõikudes

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 2 kohast esildist;
- komitee vaatas läbi kõik Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste ohutust ja efektiivsust toetavad olemasolevad andmed näidustusel „raske kuni väga raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatiline ravi teise ravimeetodina juhul, kui dopaminergiline ravi ei ole andnud tulemusi“;
- komitee oli seisukohal, et keskse III faasi uuringu ja jätkufaasi andmed toetavad Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste lühi- ja pikaajalist efektiivsust raske kuni väga raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatilises ravis, mis on teine ravimeetod juhul, kui dopaminergiline ravi ei ole andnud tulemusi;
- komitee oli seisukohal, et ravimiteabe muudatused on asjakohased, et leevendada iatrogeense sõltuvuse, ravimi väär- või kuritarvitamise, augmentatsiooni, ravimitaluvuse ja psühholoogilise sõltuvuse riske; läbi viiakse ka ravimi kasutamise uuring, et täiendavalt iseloomustada võimalikku ravimitaluvuse, sõltuvuse ja ravimi kuritarvitamise riski pikaajalisel kasutamisel idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi ravis;
- komitee järeldas olemasolevate andmete põhjal, et Oxynali ja Targini ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal näidustuse „raske kuni väga raske idiopaatilise rahutute jalgade sündroomiga patsientide sümptomaatiline ravi teise ravimeetodina juhul, kui dopaminergiline ravi ei ole andnud tulemusi“ korral on positiivne.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee muuta I lisas nimetatud ravimite müügilubade tingimusi, mille kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on kooskõlastusrühma menetluses kokku lepitud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, mille muudatused on esitatud III lisas.