

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ ЗА ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Ethirfin и свързани с него имена (вж. Приложение I)

1. Въведение

Ethypharm подава заявление за подновяване по процедурата за взаимно признаване за Ethirfin и свързани с него имена 20 mg, 60 mg, 120 mg и 200 mg.

Заявлението е подадено до референтната държава-членка Дания и засегнатите държави-членки - Германия, Ирландия, Италия и Обединеното кралство.

По време на оценката от Германия и Обединеното кралство са повдигнати значителни въпроси и поради това процедурата е отнесена до Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура –продукти за хуманна употреба (CMD(h)) по член 29, параграф 1 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

В края на процедурата на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура –продукти за хуманна употреба и поради това, че не е могло да се постигне съгласие, процедурата е отнесена до СНМР.

На 30 октомври 2009 г. Дания обявява отнасяне до СНМР за арбитраж по член 29, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Германия и Обединеното кралство повдигат въпроси за потенциален сериозен риск за общественото здраве поради показателите за разтваряне на продукта с изменено освобождаване, който позволява отделянето на до 80% от активното вещество в рамките на 30 минути, когато продуктът бъде изложен на 20% алкохол.

СНМР взема предвид проблема и приема становище през юли 2010 г., като препоръчва подновяването на разрешението за употреба, при условия, считани за важни за безопасната и ефективна употреба на продукта. По искане на Европейската комисия, през септември 2010 г. СНМР допълнително разглежда, в светлината на съотношението полза/риск и изискванията на член 24, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, вече приетите препоръки за продукта.

2. Въпроси, свързани с качеството

Лекарствените продукти с изменено освобождаване са форми със сложно дозиране, изработени така, че да отделят по контролиран начин лекарствата, с цел постигане на желаните показатели за ефективност и безопасност. Ако обаче системата за изменено освобождаване бъде повлияна от външен фактор или субстанция (като алкохол), е възможно голямо количество от активното вещество да бъде отделено за кратък период от време, така че да наподобява форма с незабавно освобождаване на дозата. Този ефект е познат като „дозов дъмпинг“.

Свойствата на този продукт за удължено освобождаване се осигуряват от филмиращото покритие, съставено от полиметакрилатно производно, пластифицирано с триетилцитрат (ТЕС), към който са прибавени талк и хидрофобен колоидален силиций.

Полиметакрилат е полимер, който при обработка образува непрекъснат слой. Този слой действа като мембрана, като позволява дифузията на активното вещество в зависимост от пропускливостта му. Полиметакрилатният полимер е податлив на смесване във вода и етанол.

Триетилцитрат действа като пластификатор. Триетилцитрат е водоразтворим и податлив на смесване в етанол.

Проведени са профили на разтваряне с използването само на капсули с доза от 200 mg. Дозировката се приема за представителна за другите (20, 60 и 120 mg) дози, тъй като всички дозировки са дозопропорционални се произвеждат със същите микрогранули. Използваният метод за разтваряне е рутинният тест, напр. апарат за размесване на 100 оборота в минута с 1000 ml среда. Средата е вода, натоварена с 5, 10 и 20 % етанол, в съответствие с Документа на ЕМА QWP от типа „Въпроси и отговори“ - Необходимост от изследвания за разтворимост с алкохол за лекарствени продукти с изменено освобождаване за перорално приложение, включително опиоидни лекарствени продукти. Разтворимостта е оценена за период от 8 часа. Показано е, че скоростта на разтваряне се повишава с увеличаване на концентрацията на етанол в средата. Получени са резултати извън спецификациите след 15 минути в 20 % алкохол, след 30 минути в 10 % алкохол и след 2 часа в 5 % алкохол.

Резултатите от тестовете за разтваряне показват, че лекарствената форма е в границите на Европейската фармакопея за лекарствени продукти с конвенционално освобождаване (разтваряне на не по-малко от 75 % от активното вещество в рамките на 45 минути) и поради това се наблюдава значително изменение, което води до неконтролируемо освобождаване на по-голямата част от активното вещество.

3. Клинични въпроси

Не са проведени *in vivo* проучвания за изследване на влиянието на алкохола върху абсорбцията на продукта.

Не са докладвани нежелани събития за Ethirfin и свързани с него имена, за които се предполага, че могат да се използват едновременно с алкохол.

Отбелязано е, че продуктът вече има специфично противопоказание за едновременен прием с алкохол. Въпреки това, употребата на алкохол е много честа сред пациентите, страдащи от хронична болка, поради факта, че той намалява усещането за болка. В научната литература приемът на алкохол е посочен като механизъм за справяне със стреса, свързан с болката.

Той може да бъде допълнително увеличен от факта, че много пациенти, страдащи от хронична болка, имат и депресия. Едновременното наличие на депресия и болка има много по-голямо влияние от всяко от двете поотделно и при пациенти с болка, депресията е свързана с повече места на болезненост, по-силна и по-продължителна болка, и по-голяма вероятност за слабо повлияване от лечението (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 October; 70(8): 890-897).

Връзката между болката и приема на алкохол е оценена от Brennan et al. в кохортно проучване на 401 пациенти в напреднала възраст с различно поведение по отношение приема на алкохол (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Включени са както пациенти без, така и с проблем с алкохола. Както пациентите със, така и такива без проблем с алкохола докладват употребата на алкохол за лечение на болката, въпреки че втората група го прави в по-малка степен (вж. Фигура 1). Болката в началния период е значителен предсказващ фактор за употребата на алкохол по време на 3-годишния период на проследяване.

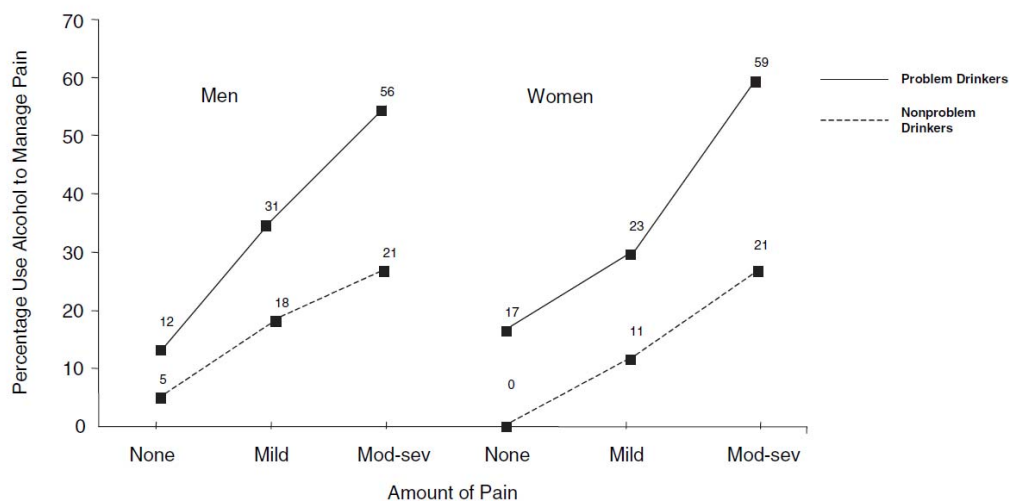


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Фигура 1 Употреба на алкохол за управление на болката сред пациенти със и без проблем с алкохола

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

Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Процентна употреба на алкохол за управление на болката
Men	Мъже
Women	Жени
Problem Drinkers	С проблем с алкохола
Nonproblem Drinkers	Без проблем с алкохола
None	Няма
Mild	Лека
Mod-sev	Средна-тежка
Amount of Pain	Степен на болка

Докато може да се каже, че пациентите могат да приемат по-малко алкохол като самолечение, ако са лекувани с достатъчно аналгетици като опиоиди, резултатите от наскоро публикувано проучване на датското здравеопазване (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) разкриват различен модел на поведение. При това проучване пациентите са интервюирани за броя на приемите на алкохол в последната седмица и честотата на алкохолна злоупотреба в последния месец (5292 участници). Около 20 % от участниците докладват за хронична болка (>6 месеца). Връзката между хроничната болка и употребата на алкохол е обобщена в таблица по-долу.

Table 2

Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behavior

	%	OR ^a	95% CI	n
<i>High alcohol intake^b</i>				
Total	14.2			5159
Chronic pain and using opioids	10.8	0.71	0.39–1.31	119
Chronic pain and not using opioids	13.5	0.91	0.74–1.13	943
No chronic pain	14.4	1		4097
<i>Binge drink at least once a month^c</i>				
Total	48.8			5186
Chronic pain and using opioids	22.3	0.36	0.22–0.57	120
Chronic pain and not using opioids	42.5	0.87	0.74–1.02	953
No chronic pain	50.9	1		4113
<i>Consume alcohol less than once a month</i>				
Total	17.1			5178
Chronic pain and using opioids	33.1	2.41	1.58–3.67	120
Chronic pain and not using opioids	21.9	1.44	1.19–1.73	951
No chronic pain	15.6	1		4107

^a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.

^b Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.

^c Five drinks or more on one occasion.

Table 2	Таблица 2
Results form multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behaviour	Резултати от анализи на мултивариативна логистична регресия, показващи връзката между хронична болка и свързано с алкохол поведение
%	%
OR ^a	Обща ремисия ^a
95% CI	95 % доверителен интервал
n	бр.
<i>High alcohol intake^b</i>	<i>Висок прием на алкохол^b</i>
Total	Общо
Chronic pain and using opioids	Хронична болка и употреба на опиоиди
Chronic pain and not using opioids	Хронична болка без употреба на опиоиди
No chronic pain	Без хронична болка
<i>Binge drink at least once a month^c</i>	<i>Неконтролиран прием на алкохол поне веднъж в месеца^b</i>
Total	Общо
Chronic pain and using opioids	Хронична болка и употреба на опиоиди
Chronic pain and not using opioids	Хронична болка без употреба на опиоиди
No chronic pain	Без хронична болка
<i>Consume alcohol less than once a month</i>	<i>Прием на алкохол по-рядко от веднъж месечно</i>
Total	Общо
Chronic pain and using opioids	Хронична болка и употреба на опиоиди
Chronic pain and not using opioids	Хронична болка без употреба на опиоиди
No chronic pain	Без хронична болка
^a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.	^a Адаптирано спрямо пол, възраст и комбинирано образование и професионално обучение
^b Weekly intake: men, > 21 drinks; women > 14 drinks.	^b Седмичен прием: мъже, >21 питиета; жени > 14 питиета
^c Five drinks or more on one occasion.	^b Пет или повече питиета на един път

Пациенти, лекувани с опиоиди, имат склонност да приемат по-малко алкохол от пациенти, които въобще не приемат опиоиди. Въпреки това, значителен процент от пациентите с хронична болка, които приемат опиоиди, докладват висок прием на алкохол (10,8 %) и злоупотреба с алкохол поне веднъж в месеца (22,3 %), въпреки съществуващите предупреждения.

4. *Оценка на съотношението полза/риск*

След като взема предвид всички данни, предадени от ПРУ, СНМР заключава, че

- Може да има фармакодинамично взаимодействие между опиоидни продукти и алкохол без значение от лекарствената форма,
- В допълнение, профилът на разтворимост на Ethirfin е значително повлиян от наличието на алкохол, което води до неконтролирано бързо освобождаване на голямата част от активното вещество и поради това продуктът проявява значително взаимодействие с алкохол, с потенциално значими клинични ефекти (напр. потискане на дишането и смърт),
- Въз основа на публикуваната литература, значителен процент от пациентите, приемащи тези продукти, не спират приема на алкохол въпреки съществуващите предупреждения и противопоказания и поради това наличните мерки за минимизиране на риска не разрешават в достатъчна степен този проблем,
- Комитетът също така е на мнение, че по-нататъшни мерки за минимизиране на риска няма да разрешат в достатъчна степен този проблем,
- Поради това Комитетът смята, че пациенти, изложени на по-горе споменатите продукти и едновременен прием на алкохол, са със значително по-висок риск за развитие на тежки нежелани реакции, като потискане на дишането и смърт, и е на мнение, че съотношението полза/риск за продукта не е положително при нормални условия на употреба.

Поради това, СНМР препоръчва да не се подновява разрешението за употреба в съответствие с член 24, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

Основания за неподновяване на разрешението за употреба

Като има предвид, че

- Комитетът е разгледал процедурата по член 29 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за Ethirfin и свързани с него имена.
- Комитетът взема предвид всички данни, подадени от ПРУ,
- Комитетът отбелязва, че може да се получи фармакодинамично взаимодействие между опиоидните продукти и алкохол без значение от лекарствената форма,
- Комитетът взема предвид, че профилът на разтворимост на Ethirfin и свързани с него имена е значително повлиян от наличието на алкохол, което води до неконтролирано бързо освобождаване на голямата част от активното вещество и поради това продуктът проявява значително взаимодействие с алкохол, с потенциално значими клинични ефекти (напр. потискане на дишането и смърт),
- Комитетът, въз основа на публикуваната литература, смята, че значителен процент от пациентите, приемащи тези продукти, не спират приема на алкохол въпреки съществуващите предупреждения и противопоказания и поради това наличните мерки за минимизиране на риска не разрешават в достатъчна степен този проблем,
- Комитетът също така е на мнение, че по-нататъшни мерки за минимизиране на риска няма да разрешат в достатъчна степен този проблем,
- Поради това Комитетът смята, че пациенти, изложени на по-горе споменатите продукти и едновременен прием на алкохол, са със значително по-висок риск за развитие на тежки нежелани реакции, като потискане на дишането и смърт, и е на мнение, че съотношението полза/риск за продукта не е положително при нормални условия на употреба.

Поради това, CHMP препоръчва да не се подновява разрешението за употреба в съответствие с член 24, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.