

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ NEOBNOVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Ethirfin a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Společnost Ethypharm podala žádost o obnovení registrace přípravku Ethirfin a souvisejících názvů 20 mg, 60 mg, 120 mg a 200 mg prostřednictvím postupu vzájemného uznávání.

Žádost byla předložena referenčnímu členskému státu (Dánsku) a dotčeným členskými státy (Irsku, Itálii, Německu a Spojenému království).

Během posuzování žádosti poukázalo Německo a Spojené království na závažné otázky ohledně bezpečnosti přípravku, a proto došlo podle čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, k postoupení záležitosti koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky.

Protože v rámci koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky nebylo dosaženo shody, byla záležitost předána výboru CHMP.

V souladu s čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, oznámilo Dánsko dne 30. října 2009 výboru CHMP předání záležitosti k arbitrážnímu řízení. Německo a Spojené království vzneslo obavy z možného závažného ohrožení veřejného zdraví. Obavy se týkaly profilu rozpouštění přípravku s řízeným uvolňováním, neboť při vystavení účinkům 20% alkoholu může během 30 minut dojít k uvolnění až 80 % léčivé látky.

Po posouzení záležitosti přijal výbor CHMP v červenci 2010 stanovisko, v němž doporučuje obnovení rozhodnutí o registraci, budou-li splněny podmínky nezbytné pro bezpečné a účinné používání přípravku. V návaznosti na žádost Evropské komise výbor CHMP v září 2010 znovu posoudil doporučení, které bylo předtím pro přípravek přijato, a to na základě poměru přínosů a rizik a požadavků uvedených v čl. 24 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

2. Hlediska kvality

Přípravky s řízeným uvolňováním jsou komplexní lékové formy vyvinuté tak, aby uvolňovaly léčivé látky kontrolovaným způsobem, čímž se dosáhne požadované účinnosti a bezpečnosti přípravku. Pokud je však systém řízeného uvolňování ovlivněn vnějším faktorem nebo látkou (např. alkoholem), je možné, že se v krátkém časovém úseku uvolní velké množství léčivé látky, a přípravek se tudíž chová jako léková forma s okamžitým uvolňováním. Tento účinek je znám jako nekontrolované uvolnění léčivé látky (tzv. dose-dumping).

Prodloužené uvolňování tohoto přípravku zajišťuje potah tobulek složený z derivátu polymetakrylátu zvláčeného triethylcitrátem (TEC), k němuž je přidán talek a hydrofobní koloidní oxid křemičitý.

Polymetakrylát je polymer tvořící při výrobě kontinuální potah, jenž funguje jako membrána umožňující difuzi léčivé látky v závislosti na své propustnosti. Polymetakrylátový přípravek je mísitelný s vodou i ethanolem.

Triethylcitrát působí jako změkčovadlo, je rozpustný ve vodě a lze jej smísit s ethanolem.

Profil rozpouštění byl otestován pouze u tobolky o síle 200 mg. Tato síla je považována za reprezentativní i pro síly nižší (20, 60 a 120 mg), neboť dávky jsou ve všech silách proporcionální a jsou tvořeny stejným

druhem mikrogranulí. K otestování rozpustnosti se použil standardní test (tzn. přístroj s míchadly se 100 ot./min. při 1000 ml média). Rozpouštěcím médiem byla voda s 5, 10 a 20% obsahem ethanolu v souladu s dokumentem otázek a odpovědí pracovní skupiny pro kvalitu (QWP) agentury EMA s názvem Potřeba studií in vitro zkoumajících rozpustnost s alkoholem u perorálních přípravků s řízeným uvolňováním včetně opioidových léčivých přípravků. Rozpouštění bylo posuzováno po dobu 8 hodin. Ukázalo se, že se rychlost rozpouštění zvyšuje s rostoucí koncentrací ethanolu v médiu. Výsledky nesplňující specifikace se objevily již po 0,25 hodiny v případě roztoku s 20% obsahem alkoholu, po 0,5 hodiny u roztoku s 10% obsahem alkoholu a po 2 hodinách u roztoku s 5% obsahem alkoholu.

U této lékové formy se výsledky testů rozpustnosti pohybují v limitech Evropského lékopisu pro přípravky s běžným uvolňováním (nejméně 75 % léčivé látky rozpuštěno během 45 minut), a dochází zde tedy k závažným změnám, které vedou k nekontrolovanému zrychlenému uvolnění většiny léčivé látky.

3. Klinická hlediska

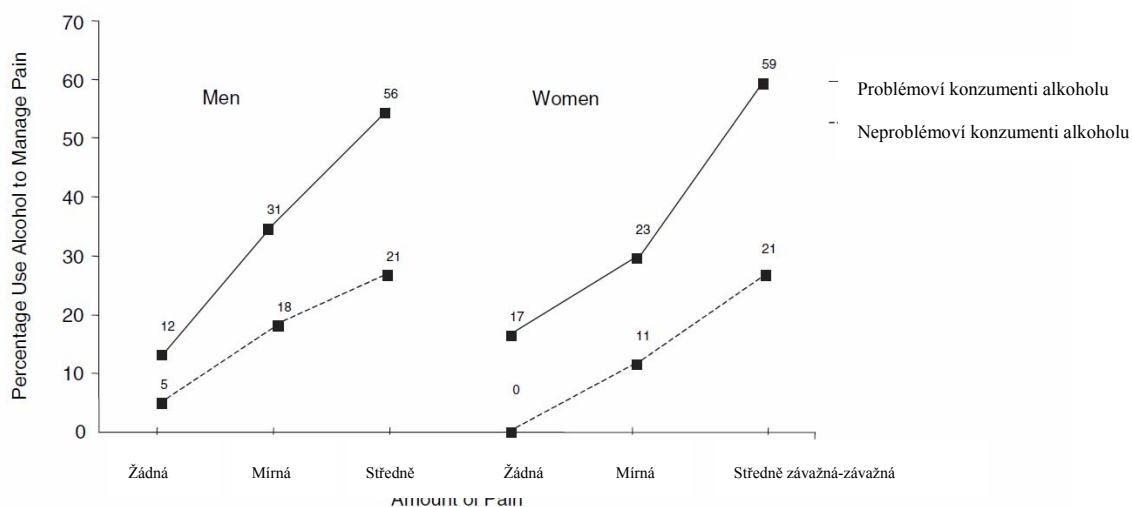
K prozkoumání účinků alkoholu na absorpci přípravku nebyly provedeny žádné *in vivo* studie.

U přípravku Ethirfin a souvisejících názvů nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky vyplývající ze současného požití alkoholu.

Současné požívání alkoholu je sice při používání přípravku kontraindikováno, avšak požívání alkoholu je u pacientů s chronickou bolestí běžné, neboť alkohol zmírňuje vnímání bolesti. Ve vědecké literatuře se o požívání alkoholu píše jako o strategii ke zvládnutí stresu spojeného s bolestí.

Tato skutečnost může být dále zhoršena tím, že mnoho pacientů s chronickou bolestí zároveň trpí depresí. Souběžná deprese a bolest mají mnohem větší vliv než samotné onemocnění, a u pacientů s bolestí je deprese spojená s větším počtem bolestivých míst, větší intenzitou bolesti, delším trváním bolesti a větší pravděpodobností chabé reakce na léčbu (Bair, J a kol., Psychosom Med. 2008 říjen; 70(8): 890-897).

Souvislost mezi bolestí a požíváním alkoholu zhodnotil Brennan a kol. u kohorty sestávající ze 401 starších pacientů s různými konzumačními návyky (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Studie zahrnovala problémové i neproblémové konzumenty alkoholu. Oba dva typy konzumentů alkoholu sdělily, že požívají alkohol na zmírnění bolesti, třebaže neproblémová v menší míře (viz obr. 1). Výchozí bolest byla významným prediktivním faktorem požívání alkoholu v období následujících 3 let.



Obr. I Užívání alkoholu ke zmírnění bolesti u problémových a neproblémových konzumentů alkoholu

I když lze argumentovat, že pacienti, jsou-li dostatečně léčeni analgetiky, např. opioidy, mohou požívat méně alkoholu jako prostředku samoléčby, výsledky nedávno publikovaného dánského zdravotního průzkumu (Ekholm a kol. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) odhalily jiný vzorec chování. Subjekty byly v této studii dotazovány na počet konzumací alkoholu v posledním týdnu a frekvenci nárazové nadměrné konzumace alkoholu v posledním měsíci (5 292 respondentů). Přibližně 20 % respondentů sdělilo, že trpí chronickou bolestí (> 6 měsíců). Souvislost mezi chronickou bolestí a požíváním alkoholu je shrnuta v níže uvedené tabulce.

Tabulka 2

Výsledky mnohorozměrných analýz logistickou regresí ukazující souvislost mezi chronickou bolestí a konzumačními návyky při pití alkoholu

	%	Or ^a	95 % CI	ç
<i>Vysoký příjem alkoholu^b</i>				
Celkem	14,2			5159
Chronická bolest a užívání opioidů	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Chronická bolest bez užívání opioidů	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Bez chronické bolesti	14,4	1		4097
<i>Nárazová nadměrná konzumace alespoň jednou měsíčně^c</i>				
Celkem	48,8			5186
Chronická bolest a užívání opioidů	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Chronická bolest bez užívání opioidů	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Bez chronické bolesti	50,9	1		4113
<i>Konzumace alkoholu méně než jednou měsíčně</i>				
Celkem	17,1			5178
Chronická bolest a užívání opioidů	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Chronická bolest bez užívání opioidů	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Bez chronické bolesti	15,6	1		4107

^a Přizpůsobeno pohlaví, věku a kombinovanému školnímu a odbornému vzdělání.

^b Týdenní příjem: muži > 21 nápojů, ženy > 14 nápojů.

^c Pět a více skleniček při jedné příležitosti.

Pacienti léčení opioidy mají tendenci pít méně alkoholu než pacienti, kteří opioidy neužívají vůbec. Významný podíl pacientů s chronickou bolestí užívajících opioidy však přesto hlásí vysoký příjem alkoholu (10,8 %) a nárazovou nadměrnou konzumaci alkoholu nejméně jednou měsíčně (22,3 %), i přes existující upozornění.

4. Hodnocení poměru přínosů a rizik

Po zvážení všech údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci dospěl výbor CHMP k těmto závěrům:

- Farmakodynamická interakce mezi opioidovými přípravky a alkoholem se může vyskytnout bez ohledu na použitou lékovou formu.
- Profil rozpouštění přípravku Ethirfin je navíc významně ovlivněn přítomností alkoholu. Ta vede k rychlému a nekontrolovanému uvolnění většiny léčivé látky. Přípravek tedy vykazuje významnou interakci s alkoholem s možnými významnými klinickými účinky (např. dechovým útlumem a smrtí).
- Na základě publikované literatury významné procento populace pacientů užívajících tyto přípravky i navzdory existujícím upozorněním a kontraindikacím od pití alkoholu neabstínuje. Současná opatření ke snížení rizik proto tento problém dostatečně neřeší.
- Výbor rovněž zastává stanovisko, že další opatření ke snížení rizik by tento problém uspokojivě nevyřešila.
- Výbor tedy shledal, že pacienti vystavení výše zmíněným přípravkům jsou při současném užívání alkoholu podstatně více ohroženi rozvojem závažných nežádoucích reakcí, jako je dechový útlum a smrt. Dle výboru proto není v případě tohoto přípravku poměr přínosů a rizik za běžných podmínek použití příznivý.

Výbor CHMP tudíž v souladu s čl. 24 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, doporučuje rozhodnutí o registraci neobnovit.

Zdůvodnění neobnovení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor v případě přípravku Ethirfin a souvisejících názvů zohlednil postup podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, v platném znění,
- výbor posoudil všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci,
- výbor konstatoval, že farmakodynamická interakce mezi opioidovými přípravky a alkoholem se může vyskytnout bez ohledu na použitou lékovou formu,
- výbor usoudil, že profil rozpouštění přípravku Ethirfin a souvisejících názvů je významně ovlivněn přítomností alkoholu. Ta vede k rychlému a nekontrolovanému uvolnění většiny léčivé látky. Přípravek tedy vykazuje významnou interakci s alkoholem s možnými významnými klinickými účinky (např. dechovým útlumem a smrtí),
- výbor dospěl na základě publikované literatury k názoru, že významné procento populace pacientů užívajících tyto přípravky i navzdory existujícím upozorněním a kontraindikacím od pití alkoholu neabstínuje. Současná opatření ke snížení rizik proto tento problém dostatečně neřeší,
- výbor také zastává názor, že další opatření ke snížení rizik by tento problém uspokojivě nevyřešila,
- výbor tedy shledal, že pacienti vystavení výše zmíněným přípravkům jsou při současném užívání alkoholu podstatně více ohroženi rozvojem závažných nežádoucích reakcí, jako je dechový útlum a smrt. Dle výboru proto není v případě tohoto přípravku poměr přínosů a rizik za běžných podmínek použití příznivý,

výbor CHMP tudíž v souladu s čl. 24 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, doporučuje rozhodnutí o registraci neobnovit.