

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΜΗ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Ethirfin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η Ethypharm, στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, υπέβαλε αίτηση ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας για το Ethirfin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, 20mg, 60 mg, 120 mg και 200 mg.

Η αίτηση υποβλήθηκε στο κράτος μέλος αναφοράς, τη Δανία, καθώς και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, Γερμανία, Ιρλανδία, Ιταλία και Ηνωμένο Βασίλειο.

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, η Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο ήγειραν σημαντικά ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια και, για τον λόγο αυτόν, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h), δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h), καθώς και λόγω μη επίτευξης συμφωνίας η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CHMP.

Στις 30 Οκτωβρίου 2009, η Δανία εξέδωσε κοινοποίηση παραπομπής του θέματος σε διαιτησία προς τη CHMP, δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Η Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο ήγειραν ανησυχίες σχετικά με τους δυνητικούς σοβαρούς κινδύνους για τη δημόσια υγεία λόγω της εικόνας διάλυσης του προϊόντος τροποποιημένης αποδέσμευσης που, όταν το φάρμακο εκτίθεται σε οινόπνευμα 20%, επιτρέπει την αποδέσμευση έως και 80% της δραστικής ουσίας εντός 30 λεπτών.

Η CHMP εξέτασε το ζήτημα λαμβάνοντας υπόψη τους όρους που κρίνονται ουσιώδεις για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του προϊόντος και εξέδωσε γνώμη τον Ιούλιο του 2010 εισηγούμενη την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας. Κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, τον Σεπτέμβριο του 2010 η CHMP εξέτασε περαιτέρω την προηγούμενη σύσταση για το προϊόν, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου και τις απαιτήσεις του άρθρου 24 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

2. Ζητήματα ποιότητας

Τα προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης είναι πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα, ειδικά σχεδιασμένα για την αποδέσμευση φαρμάκων με ελεγχόμενο τρόπο με σκοπό την επίτευξη της επιθυμητής εικόνας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Όμως, εάν το σύστημα τροποποιημένης αποδέσμευσης επηρεάζεται από κάποιον εξωτερικό παράγοντα ή ουσία (όπως το οινόπνευμα), ενδέχεται μια μεγάλη ποσότητα της δραστικής ουσίας να αποδεσμευθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα το δοσολογικό σχήμα να προσομοιάζει με προϊόν άμεσης αποδέσμευσης. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου.

Οι ιδιότητες παρατεταμένης αποδέσμευσης του εν λόγω προϊόντος διασφαλίζονται από την επικάλυψη λεπτού υμενίου την οποία φέρει και η οποία αποτελείται από πολυμεθακρυλικό παράγωγο πλαστικοποιημένο με κιτρικό τριαιθύλιο, στο οποίο προστίθενται τάλκη και υδρόφοβο κολλοειδές πυρίτιο.

Το πολυμεθακρυλικό είναι ένα πολυμερές το οποίο κατά την επεξεργασία του σχηματίζει μια συνεχή μεμβράνη. Η μεμβράνη επιτρέπει τη διάχυση της δραστικής ουσίας ανάλογα με τη διαπερατότητά της. Το πολυμεθακρυλικό παρασκεύασμα είναι αναμείξιμο με νερό και αιθανόλη.

Το κιτρικό τριαιθύλιο δρα ως μέσο πλαστικοποίησης, είναι υδατοδιαλυτό και αναμειξιμο με αιθανόλη.

Η εικόνα διάλυσης προσδιορίστηκε με τη χρήση μόνο των καψακίων περιεκτικότητας 200 mg. Το μέγεθος των καψακίων αυτής της περιεκτικότητας θεωρείται αντιπροσωπευτικό των υπολοίπων (20, 60 και 120 mg) καθώς όλες οι περιεκτικότητες είναι δοσοεξαρτώμενες και παρασκευάζονται με τα ίδια μικροκοκκία. Η μέθοδος δοκιμής της διάλυσης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η δοκιμή ρουτίνας, ήτοι συσκευή πτερυγίου στις 100 rpm με 1000 ml μέσου. Το μέσο διάλυσης ήταν το νερό, στο οποίο προστέθηκε αιθανόλη 5, 10 και 20%, σύμφωνα με το έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων της ομάδας εργασίας του EMA για την ποιότητα “Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products” (Ανάγκη για μελέτες διάλυσης in vitro με οινόπνευμα για προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης που λαμβάνονται από το στόμα, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών φαρμακευτικών προϊόντων). Η διάλυση αξιολογήθηκε για χρονικό διάστημα 8 ωρών. Αποδείχθηκε ότι ο ρυθμός διάλυσης αυξάνεται όσο αυξάνεται και η συγκέντρωση αιθανόλης στο μέσο διάλυσης. Αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα λήφθηκαν με οινόπνευμα 20% μετά από 0,25 ώρες, με οινόπνευμα 10% μετά από 0,5 ώρες και με οινόπνευμα 5% μετά από 2 ώρες.

Τα αποτελέσματα των δοκιμών διάλυσης κατέδειξαν ότι οι τιμές του σκευάσματος εμπίπτουν εντός των ορίων που ορίζει η ευρωπαϊκή φαρμακοποιία για τα προϊόντα συμβατικής αποδέσμευσης (όχι λιγότερο από 75% διαλυμένη δραστική ουσία εντός 45 λεπτών) και, συνεπώς, υφίσταται σημαντική μεταβολή η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μη ελεγχόμενη ταχεία αποδέσμευση της πλειονότητας της δραστικής ουσίας.

3. Κλινικά ζητήματα

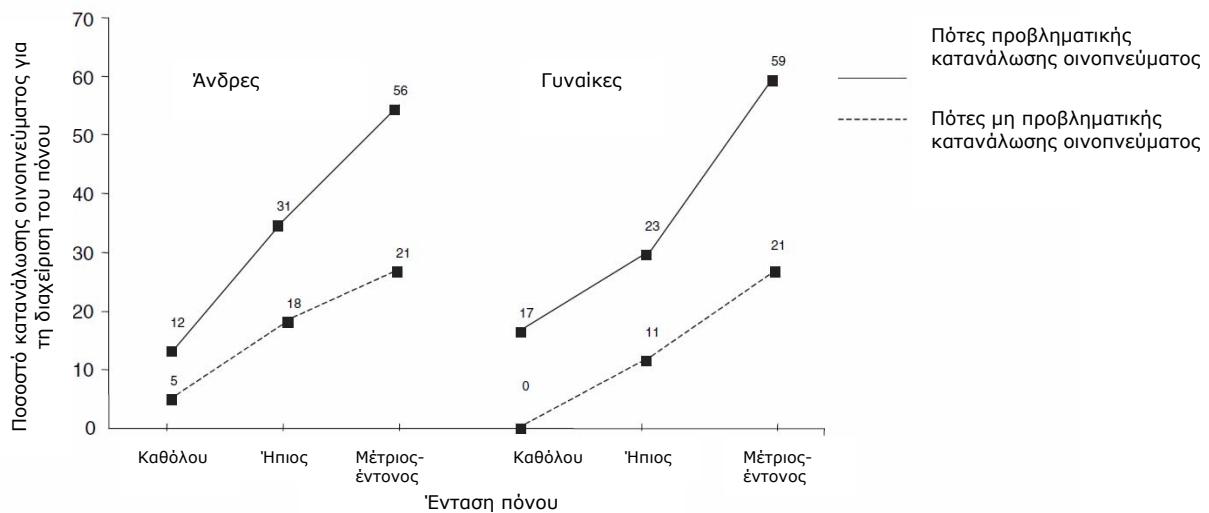
Δεν διενεργήθηκαν μελέτες *in vivo* για τη διερεύνηση της επίδρασης του οιοπνεύματος στην απορρόφηση του προϊόντος.

Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες με το Ethirfin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του για τις οποίες να υπάρχουν υποψίες ότι σχετίζονται με συντρέχουσα κατανάλωση οιοπνεύματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αντένδειξη ειδικά για τη χρήση του προϊόντος με ταυτόχρονη κατανάλωση οιοπνεύματος έχει ήδη διατυπωθεί. Ωστόσο, η κατανάλωση οιοπνεύματος είναι συχνή σε ασθενείς με χρόνια πόνο λόγω του ότι μειώνει την αντίληψη του πόνου. Στην επιστημονική βιβλιογραφία, η κατανάλωση οιοπνεύματος αναφέρεται ως μηχανισμός για τη διαχείριση του στρες που σχετίζεται με τον πόνο.

Το γεγονός αυτό ενδέχεται να επιδεινώνεται περαιτέρω από το ότι πολλοί ασθενείς με χρόνια πόνο πάσχουν παράλληλα και από κατάθλιψη. Η συντρέχουσα ύπαρξη κατάθλιψης και πόνου έχουν μεγαλύτερη επίδραση από την κάθε διαταραχή ξεχωριστά και, στους ασθενείς με πόνο, η κατάθλιψη συσχετίζεται με περισσότερες εστίες πόνου, μεγαλύτερη ένταση του πόνου, μεγαλύτερη διάρκεια του πόνου και μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπαρκούς απόκρισης στη θεραπεία (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 October, 70(8): 890-897).

Ο συσχετισμός μεταξύ πόνου και κατανάλωσης οιοπνεύματος αξιολογήθηκε από τους Brennan et al σε μια μελέτη κοόρτης 401 ηλικιωμένων με διαφορετικές συνήθειες κατανάλωσης οιοπνεύματος (Brennan, *Addiction.* 2005, 100(6): 777-86). Στη μελέτη μετείχαν τόσο πότες προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος όσο και πότες μη προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος. Τόσο οι πότες προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος όσο και οι πότες μη προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος ανέφεραν ότι καταναλώνουν οινόπνευμα για τη διαχείριση του πόνου τους, αν και στη δεύτερη ομάδα η έκταση αυτού του φαινομένου ήταν μικρότερη (βλ. σχήμα 1). Σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης για την κατανάλωση οιοπνεύματος κατά το διάστημα των 3 ετών της περιόδου παρακολούθησης ήταν η αρχική ένταση του πόνου.



Σχήμα Ι Κατανάλωση οινόπνευματος από πότες προβληματικής κατανάλωσης οινόπνευματος και από πότες μη προβληματικής κατανάλωσης οινόπνευματος για τη διαχείριση του πόνου

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

Αν και μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι ασθενείς ενδέχεται να καταναλώνουν λιγότερο οινόπνευμα ως στρατηγική αυτοφαρμακοθεραπείας όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με επαρκή αναλγητικά όπως τα οπιοειδή, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης του Οργανισμού Υγείας της Δανίας (Ekholm et al. Eur J Pain 2009, 13: 606-12) αποκαλύπτουν ένα διαφορετικό πρότυπο συμπεριφοράς. Σε αυτήν τη μελέτη, τα υποκείμενα ερωτήθηκαν σχετικά με το πόσες φορές κατανάλωσαν οινόπνευμα κατά την τελευταία εβδομάδα, καθώς και τη συχνότητα κατανάλωσης οινόπνευματος μέχρι σημείου μέθης κατά τον τελευταίο μήνα (5292 αποκριθέντες). Περίπου 20% των αποκριθέντων ανέφεραν ότι πάσχουν από χρόνια πόνο (>6 μήνες). Ο συσχετισμός μεταξύ χρόνιου πόνου και κατανάλωσης οινόπνευματος συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 2

Αποτελέσματα πολυμεταβλητών αναλύσεων λογιστικής παλινδρόμησης που υποδεικνύουν τον συσχετισμό μεταξύ του χρόνιου πόνου και της κατανάλωσης οινόπνευματος

	%	Or ^a	95% ΔΕ	Αριθμός ατόμων
<i>Μεγάλη κατανάλωση οινόπνευματος^B</i>				
Σύνολο	14,2			5159
Χρόνιος πόνος με χρήση οπιοειδών	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Χρόνιος πόνος χωρίς χρήση οπιοειδών	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Χωρίς χρόνια πόνο	14,4	1		4097
<i>Κατανάλωση οινόπνευματος μέχρι σημείου μέθης τουλάχιστον μία φορά τον μήνα^γ</i>				
Σύνολο	48,8			5186
Χρόνιος πόνος με χρήση οπιοειδών	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Χρόνιος πόνος χωρίς χρήση οπιοειδών	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Χωρίς χρόνια πόνο	50,9	1		4113

Κατανάλωση οινοπνεύματος λιγότερο από μία φορά τον μήνα

Σύνολο	17,1			5178
Χρόνιος πόνος με χρήση οπιοειδών	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Χρόνιος πόνος χωρίς χρήση οπιοειδών	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Χωρίς χρόνια πόνο	15,6	1		4107

^α Ποσοστό προσαρμοσμένο με βάση το φύλο, την ηλικία και τον συνδυασμό σχολικής και επαγγελματικής εκπαίδευσης

^β Εβδομαδιαία κατανάλωση: άνδρες >21 ποτά, γυναίκες >14 ποτά

^γ Πέντε ή περισσότερα ποτά ανά περίπτωση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οπιοειδή τείνουν να καταναλώνουν λιγότερο οινόπνευμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν καθόλου οπιοειδή. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό ασθενών με χρόνια πόνο που λαμβάνει οπιοειδή εξακολουθεί να αναφέρει αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος (10,8%) και κατανάλωση οινοπνεύματος μέχρι σημείου μέθης τουλάχιστον μία φορά τον μήνα (22,3%), παρά τις υπάρχουσες προειδοποιήσεις.

4. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, η CHMP κατέληξε στα ακόλουθα:

- Η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών και οινοπνεύματος μπορεί να προκύψει ασχέτως του σκευάσματος.
- Επιπλέον, η εικόνα διάλυσης του Ethirfin επηρεάζεται σημαντικά από την κατανάλωση οινοπνεύματος, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ελεγχόμενη ταχεία αποδέσμευση της πλειονότητας της δραστικής ουσίας και, κατά συνέπεια, το προϊόν εμφανίζει σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα με δυνητικά σημαντικές κλινικές επιδράσεις (π.χ. αναπνευστική καταστολή και θάνατος).
- Σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα δεν απέχει από την κατανάλωση οινοπνεύματος παρά τις υπάρχουσες προειδοποιήσεις και αντενδείξεις και ότι, ως εκ τούτου, τα υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς το ζήτημα.
- Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς το ζήτημα.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή απεφάνθη ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τα προαναφερθέντα προϊόντα και καταναλώνουν ταυτόχρονα οινόπνευμα διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναπνευστική καταστολή και θάνατο, και εξέφρασε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του προϊόντος δεν κρίνεται θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τη μη ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 24 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε.

Λόγοι μη ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για το Ethisfin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ.
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι μπορεί να προκύψει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών και οινόπνευματος ασχέτως του σκευάσματος.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η εικόνα διάλυσης του Ethisfin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, επηρεάζεται σημαντικά από την κατανάλωση οινόπνευματος, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ελεγχόμενη ταχεία αποδέσμευση της πλειονότητας της δραστικής ουσίας και, κατά συνέπεια, το προϊόν εμφανίζει σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα με δυνητικά σημαντικές κλινικές επιδράσεις (π.χ. αναπνευστική καταστολή και θάνατος).
- Η επιτροπή, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, έκρινε ότι σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα δεν απέχει από την κατανάλωση οινόπνευματος παρά τις υφιστάμενες προειδοποιήσεις και αντενδείξεις και ότι, ως εκ τούτου, τα υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς το ζήτημα.
- Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς το ζήτημα.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή απεφάνθη ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τα προαναφερθέντα προϊόντα και καταναλώνουν ταυτόχρονα οινόπνευμα διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναπνευστική καταστολή και θάνατο, και εξέφρασε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του προϊόντος δεν κρίνεται θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τη μη ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 24 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.