

**ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN DE LA RENOVACIÓN  
DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## Conclusiones científicas

### *Resumen general de la evaluación científica de Ethirfin y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)*

#### *1. Introducción*

Ethypharm presentó una solicitud para la renovación, con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo, de Ethirfin y denominaciones asociadas, 20 mg, 60 mg, 120 mg y 200 mg.

La solicitud se presentó ante el Estado miembro de referencia, Dinamarca, y los Estados miembros afectados (EMA), Alemania, Irlanda, Italia y el Reino Unido.

Durante la evaluación, Alemania y el Reino Unido señalaron problemas de seguridad importantes, por lo que el procedimiento fue remitido al CMD(h), de conformidad con el artículo 29, párrafo 1 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

Al final del procedimiento del CMD(h), y dado que no pudo alcanzarse un acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP.

Dinamarca notificó al CHMP una remisión para arbitraje, de conformidad con el artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE, modificada, el 30 de octubre de 2009. Alemania y el Reino Unido expresaron su preocupación por el posible riesgo grave para la salud pública debido al perfil de disolución del producto de liberación modificada, que permite la liberación de hasta el 80 % del principio activo en 30 minutos, tras la exposición a alcohol al 20 %.

El CHMP estudió esta cuestión y adoptó un dictamen en julio de 2010 en el que recomendaba la renovación de la autorización de comercialización, sujeta a condiciones que se consideraban esenciales para el uso seguro y eficaz del producto. Tras recibir una solicitud de la Comisión Europea, en septiembre de 2010, el CHMP analizó con detenimiento la recomendación adoptada previamente para el producto, teniendo en cuenta la relación de beneficio-riesgo y los requisitos del artículo 24(2) de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

#### *2. Aspectos relacionados con la calidad*

Los productos de liberación modificada son formulaciones complejas diseñadas para liberar los medicamentos de forma controlada con el fin de lograr los perfiles deseados de eficacia y seguridad. No obstante, si el sistema de liberación modificada resulta afectado por un factor externo o por alguna sustancia (como el alcohol), es posible que se libere una gran cantidad del principio activo en un breve período, de modo que esta formulación se asemejaría a una de liberación inmediata. Este efecto se denomina «absorción rápida».

Las propiedades de liberación prolongada de este producto proceden del recubrimiento pelicular, compuesto de un derivado del polimetacrilato plastificado con trietilcitrato (TEC), al que se añaden talco y sílice coloidal hidrófoba.

El polimetacrilato es un polímero que forma una película continua cuando se procesa. Esta película actúa como una membrana que permite la difusión del principio activo en función de su permeabilidad. El preparado de polimetacrilato es miscible en agua y etanol.

El trietilcitrato actúa como plastificante. El trietilcitrato es hidrosoluble y miscible en etanol.

Se han realizado perfiles de disolución únicamente con las cápsulas de 200 mg. Esta concentración se considera representativa de las demás (20, 60 y 120 mg), dado que todas las concentraciones son

proporcionales a la dosis y se fabrican con los mismos microgránulos. El método de análisis de disolución utilizado fue el ensayo habitual, es decir, un aparato de paletas a 100 rpm con 1 000 ml de medio. El medio de disolución fue el agua, a la que se añadió etanol al 5 %, 10 % y 20 %, de conformidad con el documento de preguntas y respuestas del QWP de la EMA Necesidad de estudios de disolución *in vitro* con alcohol para los productos orales de liberación modificada incluidos los fármacos opiáceos (*Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products*). La disolución se evaluó durante un período de 8 horas. Se comprobó que la velocidad de disolución aumentaba con la concentración de etanol en el medio de disolución. Se obtuvieron resultados que no cumplían las especificaciones después de 0,25 horas en alcohol al 20 %, al cabo de 0,5 horas en alcohol al 10 % y después de 2 horas en alcohol al 5 %.

Los resultados de los análisis de disolución demuestran que la formulación está dentro de los límites estipulados en la Farmacopea Europea para los productos de liberación convencional (no menos del 75 % del principio activo disuelto en 45 minutos) y que, por tanto, sufre una alteración grave, lo que da lugar a una liberación rápida e incontrolada de la mayor parte del principio activo.

### 3. Aspectos clínicos

No se han realizado estudios *in vivo* para investigar los efectos del alcohol en la absorción del producto.

No se han notificado acontecimientos adversos de Ethirfin y denominaciones asociadas que pudieran estar relacionados con el uso concomitante de alcohol.

Hay que señalar que el producto ya contiene una contraindicación específica para el consumo concomitante de alcohol. Sin embargo, el consumo de alcohol es habitual en los pacientes con dolor crónico, debido a que reduce la percepción del dolor. En la bibliografía científica, el consumo de alcohol se considera un mecanismo de afrontamiento para superar el estrés relacionado con el dolor.

Este problema puede ser aún más grave, dado que muchos pacientes con dolor crónico sufren además depresión. La depresión y el dolor concurrentes tienen consecuencias mucho mayores que cualquiera de los dos por separado y, en los pacientes con dolor, la depresión se asocia a un mayor número de focos de dolor, mayor intensidad del dolor, mayor duración del dolor y mayor probabilidad de una mala respuesta al tratamiento (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 October; 70(8): 890-897).

Brennan y cols. evaluaron la relación entre el dolor y el consumo de alcohol en una cohorte de 401 ancianos con diferentes comportamientos relacionados con la bebida (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Se incluyeron bebedores problemáticos y bebedores no problemáticos. Tanto los bebedores problemáticos como los no problemáticos comunicaron que consumían alcohol para controlar el dolor, aunque en este último grupo el consumo era menor (véase la figura 1). El grado de dolor en el período basal fue un factor de predicción significativo para el consumo de alcohol en el período de seguimiento de 3 años.

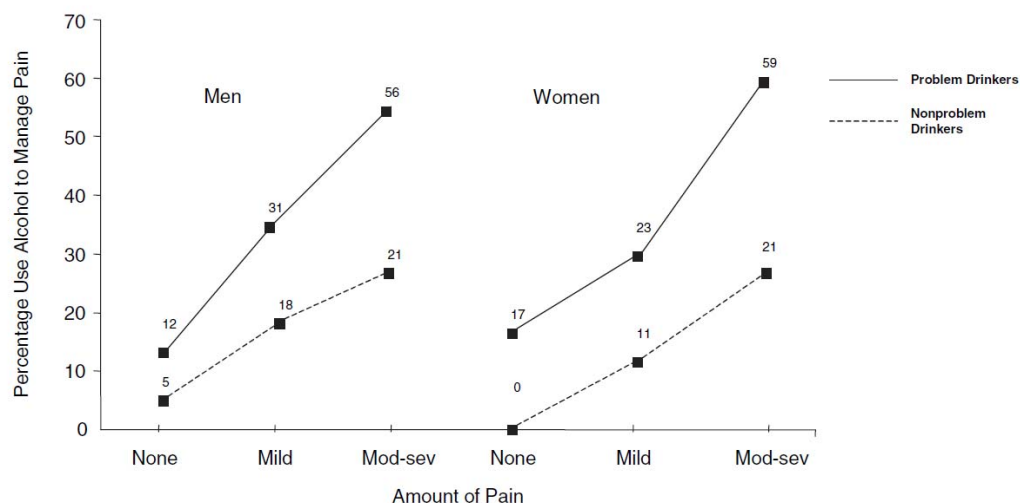


Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Porcentaje de consumo de alcohol para controlar el dolor
Men	Varones
Women	Mujeres
Problem Drinkers	Bebedores problemáticos
Nonproblem Drinkers	Bebedores no problemáticos
None	Nulo
Mild	Leve
Mod-sev	Mod./intenso
None	Nulo
Mild	Leve
Mod-sev	Mod./intenso
Amount of pain	Grado de dolor
Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem frinkers	Figura I Consumo de alcohol para controlar el dolor entre bebedores problemáticos y no problemáticos

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

Aunque puede argumentarse que los pacientes consumen menos alcohol como estrategia de automedicación si reciben tratamiento suficiente con analgésicos, como opiáceos, los resultados de una encuesta de salud danesa publicada recientemente (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) revelan un patrón de comportamiento diferente. En este estudio, se preguntó a los sujetos por el número de consumiciones de alcohol en la última semana y por la frecuencia con la que habían bebido en exceso en el último mes (5292 encuestados). Alrededor del 20 % de los encuestados dijo que padecía dolor crónico (>6 meses). En la tabla siguiente se resume la relación entre el dolor crónico y el consumo de alcohol.

**Table 2**

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

	%	OR <sup>a</sup>	95% CI	n
<i>High alcohol intake<sup>b</sup></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<sup>c</sup></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

<sup>a</sup> Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.

<sup>b</sup> Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.

<sup>c</sup> Five drinks or more on one occasion.

<b>Table 2</b>	<b>Tabla 2</b>
Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behaviour	Resultados de análisis de regresión logística multifactorial que muestran la relación entre el dolor crónico y el consumo de alcohol
%	%
OR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>
95% CI	IC del 95 %
n	n
High alcohol intake <sup>b</sup>	Consumo elevado de alcohol <sup>b</sup>
Total	Total
14.2	14,2
5159	5159
Chronic pain and using opioids	Dolor crónico y en tratamiento con opiáceos
10.8	10,8
0.71	0,71
0.39-1.31	0,39-1,31
119	119
Chronic pain and not using opioids	Dolor crónico y sin tratamiento con opiáceos
13.5	13,5
0.91	0,91
0.74-1.13	0,74-1,13
943	943
No chronic pain	Sin dolor crónico
14.4	14,4
1	1
4097	4097
Binge drink at least once a month <sup>c</sup>	Consumo excesivo de alcohol una vez al mes como mínimo <sup>c</sup>
Total	Total

48.8	48,8
5186	5186
Chronic pain and using opioids	Dolor crónico y en tratamiento con opiáceos
22.3	22,3
0.36	0,36
0.22-0.57	0,22-0,57
120	120
Chronic pain and not using opioids	Dolor crónico y sin tratamiento con opiáceos
42.5	42,5
0.87	0,87
0.74-1.02	0,74-1,02
953	953
No chronic pain	Sin dolor crónico
50.9	50,9
1	1
4113	4113
Consume alcohol less than once a month	Consumo de alcohol menos de una vez al mes
Total	Total
17.1	17,1
5178	5178
Chronic pain and using opioids	Dolor crónico y en tratamiento con opiáceos
33.1	33,1
2.41	2,41
1.58-3.67	1,58-3,67
120	120
Chronic pain and not using opioids	Dolor crónico y sin tratamiento con opiáceos
21.9	21,9
1.44	1,44
1.19-1.73	1,19-1,73
951	951
No chronic pain	Sin dolor crónico
15.6	15,6
1	1
4107	4107
a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.	a Ajustado con respecto al sexo, la edad y la combinación de educación académica y formación profesional.
b Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.	b Consumo semanal: varones, >21 bebidas; mujeres, >14 bebidas.
c Five drinks or more on one occasion.	c Cinco bebidas o más en una ocasión.

Los pacientes tratados con opiáceos suelen beber menos alcohol que los pacientes que no usan opiáceos. Sin embargo, un porcentaje significativo de los pacientes con dolor crónico que toman opiáceos sigue comunicando un consumo elevado de alcohol (10,8 %) y un consumo excesivo al menos una vez al mes (22,3 %), a pesar de las advertencias.

#### 4. *Evaluación de la relación entre beneficio y riesgo*

Tras el análisis de todos los datos presentados por el TAC, el CHMP concluyó que

- Puede producirse una interacción farmacodinámica entre los opiáceos y el alcohol independientemente de la formulación.
- Además, el perfil de disolución de Ethirfin resulta afectado significativamente en presencia del alcohol, lo que da lugar a una liberación rápida e incontrolada de la mayor parte del principio activo, por lo que el producto muestra una interacción importante con el alcohol que puede tener efectos clínicos potencialmente importantes (por ejemplo, depresión respiratoria y muerte).
- Según la bibliografía publicada, un porcentaje importante de la población de pacientes que usa estos productos no se abstiene de consumir alcohol a pesar de las advertencias y contraindicaciones existentes y, por tanto, las medidas de minimización de riesgos existentes no abordan el problema de manera suficiente.
- El Comité mantiene además la opinión de que la adopción de medidas de minimización de riesgos no serviría para abordar correctamente el problema.
- El Comité consideró, por consiguiente, que los pacientes expuestos a los productos mencionados anteriormente y que consumen alcohol de forma simultánea presentan un riesgo significativamente mayor de presentar reacciones adversas graves, como depresión respiratoria y muerte, y señaló que la relación entre beneficio y riesgo del producto no es positiva en condiciones normales de uso.

En consecuencia, el CHMP recomendó que se denegara la renovación de la autorización de comercialización, de acuerdo con el artículo 24(2) de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

### ***Motivos de la denegación de la renovación de la autorización de comercialización***

Considerando que

- El Comité examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a Ethirfin y denominaciones asociadas;
- El Comité evaluó todos los datos presentados por el TAC;
- El Comité señaló que puede producirse una interacción farmacodinámica entre los opiáceos y el alcohol independientemente de la formulación;
- El Comité consideró que el perfil de disolución de Ethirfin y denominaciones asociadas resulta afectado significativamente en presencia del alcohol, lo que da lugar a una liberación rápida e incontrolada de la mayor parte del principio activo, por lo que el producto muestra una interacción importante con el alcohol que puede tener efectos clínicos potencialmente importantes (por ejemplo, depresión respiratoria y muerte);
- El Comité, tras analizar la bibliografía publicada, señaló que un porcentaje importante de la población de pacientes que usa estos productos no se abstiene de consumir alcohol a pesar de las advertencias y contraindicaciones existentes y que, por tanto, las medidas existentes para minimizar los riesgos no abordan el problema de manera suficiente;
- El Comité mantiene además la opinión de que la adopción de medidas de minimización de riesgos no serviría para abordar correctamente el problema.
- El Comité consideró, por consiguiente, que los pacientes expuestos a los productos mencionados anteriormente y que consumen alcohol de forma simultánea presentan un riesgo significativamente mayor de presentar reacciones adversas graves, como depresión respiratoria y muerte, y señaló que la relación entre beneficio y riesgo del producto no es positiva en condiciones normales de uso.

En consecuencia, el CHMP recomendó que se denegara la renovación de la autorización de comercialización, de acuerdo con el artículo 24(2) de la Directiva 2001/83/CE, modificada.