

## **II. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGÚJÍTÁSÁRA VONATKOZÓ ELUTASÍTÁS INDOKOLÁSA**

## Tudományos következtetések

### *Az Ethirfin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése*

#### *1. Bevezetés*

Az Ethypharm a kölcsönös elismerési eljárás keretében beterjesztést nyújtott be a 20 mg-os, 60 mg-os, 120 mg-os és 200 mg-os Ethirfin és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyének megújítására.

A kérelmet a referencia tagállamhoz, Dániához, valamint az érintett tagállamokhoz, azaz Németországhoz, Írországhoz, Olaszországhoz és az Egyesült Királysághoz nyújtották be.

Az értékelés során Németország és az Egyesült Királyság komoly kérdéseket vetett fel a biztonságossággal kapcsolatban, így az eljárást a módosított 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (1) bekezdése szerint a CMD(h) elé utalták.

Mivel nem sikerült megállapodásra jutni, az eljárást a CMD(h) eljárásának végén a CHMP elé utalták.

2009. október 30-án Dánia a módosított 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti döntőbírósi beterjesztésről értesítette a CHMP-t. Németország és az Egyesült Királyság aggályai szerint potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat áll fenn a módosított hatóanyag-leadású termék oldódási profilja miatt, amely lehetővé teszi, hogy a hatóanyag 80%-a 30 percnél belül felszabaduljon, amennyiben 20%-os alkohollal érintkezik.

A CHMP megvizsgálta az ügyet, és 2010 júliusában véleményt fogadott el, amelyben a forgalomba hozatali engedély megújítását ajánlotta, a készítmény biztonságos és hatásos alkalmazásához elengedhetetlennek ítélt feltételekhez kötve. Az Európai Bizottság kérését követően a CHMP 2010 szeptemberében az előny-kockázat arány és a módosított 2001/83/EK irányelv 24. cikkének (2) bekezdésében szereplő előírások figyelembevételével tovább mérlegelte a készítményre előzőleg elfogadott ajánlást.

#### *2. Minőségi szempontok*

A módosított hatóanyag-leadású készítmények összetett adagolási formák, amelyeket úgy dolgoztak ki, hogy a kívánt hatásossági és biztonsági jellemzők elérése céljából szabályozott módon szabadítsák fel a gyógyszereket. Ha azonban a módosított hatóanyag-leadású rendszert külső tényező vagy anyag (például alkohol) befolyásolja, akkor lehetséges, hogy a hatóanyag nagy mennyisége rövid időn belül felszabadul, ezáltal a készítmény az azonnali hatóanyag-leadású adagolási formákhoz lesz hasonló. Ez a hatás „dózisdömpingként” ismert.

E termék elnyújtott hatóanyag-leadási tulajdonságait a trietil-citráttal (TEC) lágyított polimetakrilát-származékból álló filmbevonat biztosítja, amelyhez talkumot és hidrofób kolloid szilíciumot adnak.

A polimetakrilát egy polimer, amely feldolgozásakor folytonos filmréteget képez. Ez a filmréteg membránként működik, amely átteresztő képességétől függően lehetővé teszi a hatóanyag diffúzióját. A polimetakrilát-készítmény vízzel és etil-alkohollal elegyedik.

A trietil-citrát lágyító szerként hat. A trietil-citrát vízdékony és etil-alkohollal elegyedik.

Az oldódási profilokat kizárólag a 200 mg-os hatáserősségű kapszula alkalmazásával vizsgálták. Ezt a hatáserősséget a többi (20, 60 és 120 mg) hatáserősségre nézve reprezentatívnak tekintik, mivel az összes hatáserősség dózisarányos, és ugyanolyan mikrogranulumokkal gyártják őket. Az oldódási próbához alkalmazott módszer a rutin vizsgálati eljárás volt, azaz percenkénti 100-as fordulatszámú keverő berendezés, 1000 ml közeggel. Az oldó közeg víz volt, amelyhez – az EMA minőséggel foglalkozó munkacsoportja által kidolgozott, „Alkohol jelenlétében végzett in vitro oldódási

vizsgálatok szükségessége a módosított hatóanyag-leadású belsőleges termékek, ezen belül opioid gyógyszerek esetében” című kérdés-válasz dokumentummal összhangban – 5, 10, illetve 20% etil-alkoholt adtak. Az oldódást egy 8 órás időszakban értékelték. Kimutatták, hogy az oldódási sebesség az oldó közegben található etil-alkohol koncentrációjával együtt nő. 20%-os alkoholnál 0,25 óra, 10%-os alkoholnál 0,5 óra, 5%-os alkoholnál pedig 2 óra elteltével kaptak a termékleírástól eltérő eredményeket.

Az oldódási próbák eredményei igazolják, hogy a formula az Európai Gyógyszerkönyv hagyományos hatóanyag-leadású termékekre vonatkozó korlátján belül van (a hatóanyagoknak nem kevesebb mint 75%-a kerül oldott állapotba 45 percen belül), és ezért komoly módosuláson megy keresztül, ami a hatóanyag zömének szabályozatlan, gyors leadásához vezet.

### 3. *Klinikai szempontok*

Nem végeztek in vivo vizsgálatokat arra nézve, milyen hatást gyakorol az alkohol a készítmény felszívódására.

Az Ethirfin-re és kapcsolódó nevekre vonatkozóan nem jelentettek olyan nemkívánatos eseményeket, amelyek gyaníthatóan az egyidejű alkoholfogyasztással állnak összefüggésben.

Megjegyzendő, hogy a készítményt illetően eleve kifejezett ellenjavallatként szerepel az egyidejű alkoholfogyasztás. Az alkoholfogyasztás krónikus fájdalomban szenvedő betegek esetében gyakori, mivel csökkenti a fájdalomérzékelést. A tudományos irodalomban az alkoholfogyasztást a fájdalommal járó stressz leküzdésére alkalmazott megküzdési („coping”) mechanizmusként említik.

Ezt tovább súlyosbíthatja az a tény, hogy a krónikus fájdalomtól szenvedő betegek közül sokan depressziósak is. Az egyidejűleg fennálló depresszióknak és fájdalomnak sokkal nagyobb hatása van, mint bármelyik rendellenességnek önmagában, és a fájdalomtól szenvedő betegeknél a depresszió több fájdalmas területtel, nagyobb fájdalomintenzitással, hosszabb időtartamú fájdalommal és a rossz terápiás válasz nagyobb valószínűségével jár (Bair, J. és mtsai., Psychosom Med. 2008. október; 70(8): 890–897.).

A fájdalom és az ivás közötti kapcsolatot Brennan és munkatársai értékelték egy kohorszvizsgálat során, amely 401, különböző ivási szokásokkal jellemezhető idősebb személyt foglalt magába (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Problémás és nem problémás ivókat egyaránt bevontak. A problémás és nem problémás ivók egyaránt beszámoltak arról, hogy alkoholt fogyasztottak a fájdalom kezelésére, bár az utóbbi csoport kisebb mértékben (lásd az 1. ábrát). A kiinduláskor fennálló fájdalom mértéke szignifikáns prediktív tényező volt az alkoholfogyasztás szempontjából a 3 éves utánkövetési időszakban.

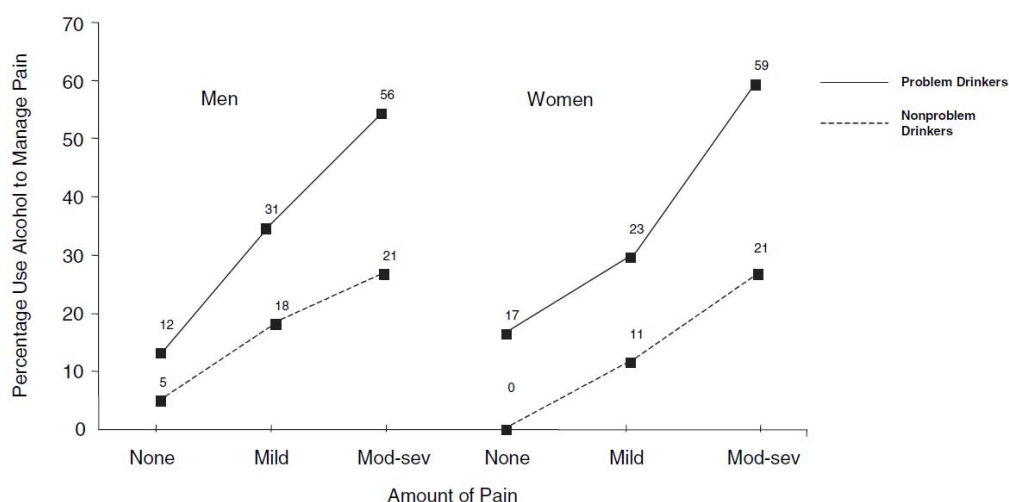


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Figure 1	1. ábra
Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	Alkoholfogyasztás a fájdalom kezelésére problémás és nem problémás ivók körében
Percentage Use Alcohol to Manage Pain	A fájdalom kezelésére alkoholt fogyasztók százalékos aránya
Amount of Pain	Fájdalom mértéke
None	Nincs
Mild	Enyhe
Mod-sev	Közepes-súlyos
Men	Férfiak
Women	Nők
Problem Drinkers	Problémás ivók
Nonproblem Drinkers	Nem problémás ivók

Forrás: Brennan és mtsai., Addiction 2005; 100: 777–86

Bár lehet azzal érvelni, hogy a betegek kevesebb alkoholt fogyasztanak öngyógyszerelési stratégiájuk keretében, ha megfelelő fájdalomcsillapító kezelésben részesülnek, például opioidokkal, egy közelmúltban publikált dán egészségügyi felmérés (Ekholm és mtsai. Eur J Pain 2009; 13: 606–12) eredményei azonban eltérő viselkedési mintázatokat tártak fel. Ebben a vizsgálatban az alanyokat megkérdezték arról, hogy az elmúlt héten hány alkalommal fogyasztottak alkoholt, és az elmúlt hónapban milyen gyakorisággal részegedtek le (5292 válaszadó). A válaszadók körülbelül 20%-a számolt be krónikus fájdalomról (>6 hónap). A krónikus fájdalom és az alkoholfogyasztás közötti összefüggést az alábbi táblázat foglalja össze.

## 2. táblázat

A krónikus fájdalom és az italozó viselkedés közötti összefüggést mutató többváltozós logisztikai regressziós analízisek eredményei

	%	OR <sup>a</sup>	95 % KI	η
<i>Nagymértékű alkoholfogyasztás<sup>b</sup></i>				
Összesen	14,2			5159
Krónikus fájdalom és opioidok alkalmazása	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Krónikus fájdalom opioidok alkalmazása nélkül	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Nincs krónikus fájdalom	14,4	1		4097
<i>Lerészegedés legalább havonta egyszer<sup>c</sup></i>				
Összesen	48,8			5186

Krónikus fájdalom és opioidok alkalmazása	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Krónikus fájdalom opioidok alkalmazása nélkül	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Nincs krónikus fájdalom	50,9	1		4113
<i>Alkoholfogyasztás havi egy alkalomnál kevesebbszer</i>				
Összesen	17,1			5178
Krónikus fájdalom és opioidok alkalmazása	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Krónikus fájdalom opioidok alkalmazása nélkül	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Nincs krónikus fájdalom	15,6	1		4107

a Korrigálva nemre, életkorra és az iskolai és szakmai képzettség együttesére.

b Heti fogyasztás: férfiak >21 ital; nők >14 ital.

c Öt vagy több ital egy alkalommal

Az opioidkezelés alatt álló betegek általában kevesebb alkoholt isznak, mint azok a betegek, akik egyáltalán nem alkalmaznak opioidokat. Az opioidokat alkalmazó, krónikus fájdalomban szenvedő betegek jelentős százaléka azonban mégis nagymértékű alkoholbevitelről (10,8%), és legalább havi egy alkalommal előforduló lerészegedésről (22,3%) számol be a meglévő figyelmeztetések ellenére.

#### 4. Előny-kockázat értékelés

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok összességét figyelembe véve a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy

- az opioid készítmények és alkohol között farmakodinámiás kölcsönhatás léphet fel a formulációra való tekintet nélkül,
- továbbá az Ethirfin oldódási profilja alkohol jelenlétében jelentősen módosul, ami a hatóanyag nagy részének szabályozatlan, gyors felszabadulásához vezet, és a készítmény ezért alkohollal jelentős kölcsönhatást mutat, potenciálisan súlyos klinikai hatások (például légzésdepresszió és halál) fellépése mellett,
- a közzétett szakirodalom alapján az e készítményeket alkalmazó betegpopuláció jelentős százaléka nem tartózkodik az alkoholfogyasztástól a meglévő figyelmeztetések és ellenjavallatok ellenére, ezért az aggály nem kezelhető kielégítően a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedésekkel,
- a bizottság emellett úgy véli, hogy az aggály további kockázatminimalizáló intézkedésekkel nem kezelhető megfelelően,
- a bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy a fent említett készítményeket alkalmazó és egyidejűleg alkoholt fogyasztó betegeknél szignifikánsan nagyobb a súlyos mellékhatások, például a légzésdepresszió és a halál bekövetkezésének kockázata, és arra az álláspontra helyezkedett, hogy a termék előny-kockázat aránya a rendes felhasználási feltételek mellett nem kedvező.

A CHMP ezért a módosított 2001/83/EK irányelv 24. cikkének (2) bekezdésével összhangban a forgalomba hozatali engedély megújításának elutasítását javasolta.

### ***A forgalomba hozatali engedély megújítására vonatkozó elutasítás indokolása***

Mivel:

- A bizottság az Ethirfin és kapcsolódó nevek vonatkozásában lefolytatta a módosított 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti eljárást.
- a bizottság elbírálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott valamennyi adatot,
- a bizottság tudomásul vette, hogy az opioid készítmények és alkohol között farmakodinámiás kölcsönhatás léphet fel a formulációra való tekintet nélkül,
- a bizottság úgy ítélte meg, hogy az Ethirfin és kapcsolódó nevek oldódási profilja alkohol jelenlétében jelentősen módosul, ami a hatóanyag nagy részének szabályozatlan, gyors felszabadulásához vezet, és a készítmény ezért alkohollal jelentős kölcsönhatást mutat, potenciálisan súlyos klinikai hatások (például légzésdepresszió és halál) fellépése mellett,
- a bizottság a közzétett szakirodalom alapján megállapította, hogy az e készítményeket alkalmazó betegpopuláció jelentős százaléka nem tartózkodik az alkoholfogyasztástól a meglévő figyelmeztetések és ellenjavallatok ellenére, ezért az aggály nem kezelhető kielégítően a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedésekkel,
- a bizottság emellett úgy véli, hogy az aggály további kockázatminimalizáló intézkedésekkel nem kezelhető megfelelően,
- a bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy a fent említett készítményeket alkalmazó és egyidejűleg alkoholt fogyasztó betegeknél szignifikánsan nagyobb a súlyos mellékhatások, például a légzésdepresszió és a halál bekövetkezésének kockázata, és arra az álláspontra helyezkedett, hogy a termék előny-kockázat aránya a rendes felhasználási feltételek mellett nem kedvező.

A CHMP ezért a módosított 2001/83/EK irányelv 24. cikkének (2) bekezdésével összhangban a forgalomba hozatali engedély megújításának elutasítását javasolta.