

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHAN-NUQQAS TA' TIĠDID TA'
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Ethirfin u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Ethypharm issottomettiet applikazzjoni għat-tiġdid, taht proċedura ta' rikonossiment reċiproku, ta' Ethirfin u ismijiet assoċjati, 20 mg, 60 mg, 120 mg u 200 mg.

L-applikazzjoni ġiet sottomessa lill-Istat Membru ta' referenza, id-Danimarka, u lill-Istati Membri kkonċernati (CMS) il-Ġermanja, l-Irlanda, l-Italja u r-Renju Unit.

Waqt il-valutazzjoni, tqajmu kwistjonijiet serji dwar is-sigurtà mill-Ġermanja u mir-Renju Unit, għalhekk il-proċedura ġiet riferuta lis-CMD(h), skont l-Artikolu 29, paragrafu 1 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata.

Fl-aħhar tal-proċedura tas-CMD(h), u minhabba li ma setax jintlaħaq ftehim, il-proċedura ġiet irreferuta lis-CHMP.

Fit-30 ta' Ottubru 2009, saret notifika ta' referenza għal arbitraġġ, mid-Danimarka skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata, lis-CHMP. Il-Ġermanja u r-Renju Unit qajmu tħassib ta' riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika minhabba l-profil ta' dissoluzzjoni tal-prodott b'rilaxx modifikat li jippermetti ir-rilaxx ta' sa 80% tas-sustanza attiva fi żmien 30 minuta, meta espost għal alkohol ta' 20%.

Is-CHMP ikkunsidra l-kwistjoni u adotta Opinjoni f'Lulju 2010 u rrakkomanda t-tiġdid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq soġġetti għal kundizzjonijiet ikkunsidrati essenzjali għall-użu sigur u effettiv tal-prodott. Wara talba mill-Kummissjoni Ewropea, f'Settembru 2010 is-CHMP ikkunsidra aktar, fid-dawl tal-bilanċ benefiċju-riskju u l-htigijiet tal-Artikolu 24(2) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata, ir-rakkomandazzjoni adottata qabel għall-prodott.

2. Aspetti ta' kwalità

Prodotti ta' rilaxx modifikat huma formulazzjonijiet ta' dożaġġ kumplessi mfasslin biex jirrilaxxjaw il-medicini b'mod ikkontrollat sabiex jintlaħqu l-effikaċja u l-profili tas-sigurtà mixtieqa. Jekk, madankollu, is-sistema ta' rilaxx modifikat hija influwenzata minn fatturi jew sustanzi esterni (bħall-alkohol), huwa possibli li kwantità kbira tas-sustanza attiva tkun rilaxxata f'perjodu ta' żmien qasir biex issir tixbah lil formulazzjoni ta' dożaġġ ta' rilaxx immedjat. Dan l-effett huwa magħruf bħala 'tbattila tad-doża' (dose-dumping).

Il-karatteristiċi ta' rilaxx prolungat ta' dan il-prodott huma assigurati minn rita magħmula mid-derivat ta' polymethacrylate plastiċizzat minn triethylcitrate (TEC) li għandu miżjudin miegħu terra u silica kollojdali idrofobika.

Il-polymethacrylate huwa polimeru li meta pproċessat jiffirma rita kontinwa. Ir-rita taħdem bħala membrana li tippermetti d-diffusjoni tas-sustanza attiva skont il-permeabilità tagħha. Il-preparazzjoni ta' polymethacrylate tista' tithallat mal-ilma u mal-etanol.

It-triethylcitrate jaħdem bħala plastifikant. Triethylcitrate jista' jinħall fl-ilma u jithallat mal-etanol.

Saru profili ta' dissoluzzjoni bl-użu biss ta' kapsula ta' qawwa ta' 200 mg. Din il-qawwa hija kkunsidrata bħala rappreżentattiva għall-qawwiet l-oħrajn (20, 60 u 120 mg) minhabba li l-qawwiet kollha huma proporzjonali fid-doża u huma manifatturati bl-istess mikrogranuli. Il-metodu tat-test ta' dissoluzzjoni użat kien it-test ta' rutina, jiġifieri, apparat bil-paletta (paddle apparatus) b'100 rpm b'1000 ml ta' mezz. Il-mezz ta' dissoluzzjoni kien ilma, mgħobbi b'5, 10 u 20% etanol skont id-dokument tal-EMA QWP Q&A Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified

Release Oral Products Including Opioid Drug Products (Htieġa għal Studji in vitro ta' Dissoluzzjoni bl-Alkohol għal Prodotti Orali b'Rilaxx Modifikat Inkluzi Prodott Mediċinali Opiod). Id-dissoluzzjoni kienet evalwata matul perjodu ta' 8 sigħat. Intwera li r-rata ta' dissoluzzjoni żdiedet maż-żieda fil-konċentrazzjoni tal-etanol fil-mezz ta' dissoluzzjoni. Inkisbu riżultati barra mill-ispeċifikazzjoni wara 0.25 siegħa f'alkohol ta' 20%, wara 0.5 siegħa f'alkohol ta' 10% u wara sagħtejn f'alkohol ta' 5%.

Ir-riżultati għat-testijiet ta' dissoluzzjoni juru li l-formolazzjoni hija fil-limitu ta' Ph.Eur. għal prodotti ta' rilaxx konvenzjonali (NLT 75% tas-sustanza attiva maħlula fi żmien 45 minuta) u għalhekk tesperjenza tibdil serju, li jwassal għal rilaxx malajr mhux ikkontrollat tal-maġġoranza tas-sustanza attiva.

3. Aspetti kliniċi

Ebda studju *in vivo* ma sar biex ikun investigat l-effett tal-alkohol fuq l-asorbiment tal-prodott.

Ma ġew irrapportati l-ebda avvenimenti aversi għal Ethirfin u ismijiet assoċjati sospetti li huma relatati mal-użu konkomitanti tal-alkohol.

Huwa nnotat li l-prodott diġà fih kontraindikazzjoni speċifika għal tehid fl-istess hin tal-alkohol. Madankollu, l-użu tal-alkohol huwa komuni f'pazjenti b'uġiġh kroniku minhabba l-fatt li jnaqqas il-perċezzjoni tal-uġiġh. Fir-reċensjoni xjentifika, ix-xorb tal-alkohol huwa msemmi bhala mekkanizmu ta' addattament biex tiffaċja l-istress assoċjat mal-uġiġh.

Dan jista' jkun aggravat aktar bil-fatt li hafna pazjenti b'uġiġh kroniku jkunu jbatu ukoll minn dipressjoni. Dipressjoni u uġiġh fl-istess hin għandhom impatt akbar minn disturb wiehed jew l-iehor wahedhom u, f'pazjenti bl-uġiġh, id-depressjoni hija assoċjata ma' aktar siti ta' uġiġh, aktar intensità ta' uġiġh, aktar dewmien tal-uġiġh, u probabbiltà akbar ta' rispons baxx għall-kura (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890-897).

L-assoċjazzjoni bejn l-uġiġh u x-xorb kienet evalwata minn Brennan et al f'kohort ta' 401 anzjan f'imġiba differenti ta' xorb (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Kienu inkluzi kemm min għandu problema ta' xorb u kemm min ma għandux. Kemm dawk li għandhom problema bix-xorb u kemm dawk li ma għandhomx irrapportaw li jużaw l-alkohol biex jiffaċjaw l-uġiġh, għalkemm fit-tieni grupp f'ammont anqas (ara figura 1). L-ammont ta' uġiġh fil-linja bażi kien fattur ta' predizzjoni sinifikanti għall-użu tal-alkohol fil-perjodu ta' follow-up ta' tliet snin.

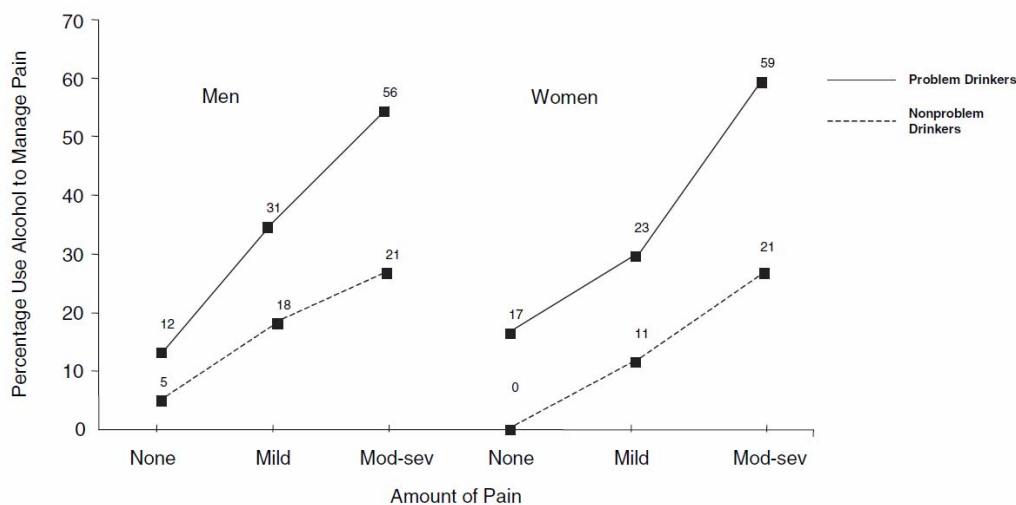


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

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

Ingliz	Malti
Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Perċentwal ta' Użu ta' Alkoħol għall-Ġestjoni tal-Uġigh
Men	Irgiel
Women	Nisa
Problem Drinkers	Nies li Jixorbu, b'mod Problematiku
Nonproblem Drinkers	Nies li Jixorbu, b'mod mhux Problematiku
None	
Mild	Hafif
Mod-sev	Haf-sev
None	Xejn
Mild	Hafif
Mod-sev	Haf-sev
Amount of Pain	Ammont ta' Uġigh
Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	Figura I Użu ta' alkoħol sabiex jiġi ġestit l-uġigh fost dawk li jixorbu hafna (b'mod problematiku) u dawk li ma tantx jixorbu (b'mod mhux problematiku)
Fig	Fig

Filwaqt li jista' jiġi diskuss li pazjenti jistgħu jużaw inqas alkoħol bħala strateġija ta' medikazzjoni tagħhom infushom jekk ikollhom kura suffiċjenti b'analgeziċi bħal opjojdi, ir-riżultati ta' sħarriġ ippubblikat riċentament minn Danish Health (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) juru tendenza ta' imġiba differenti. F'dan l-istudju, is-soġġetti ġew intervistati dwar in-numru ta' konsumi ta' alkoħol fil-ġimgħa ta' qabel u l-frekwenza ta' konsum ta' ammonti kbar ta' alkoħol fl-aħħar xahar (5292 intervistat). Madwar 20% ta' min irrisponda irrapporta uġigh kroniku (>6 xhur). L-assoċjazzjoni bejn uġigh kroniku u użu tal-alkoħol jidhru f'sommarju fit-tabella hawn taħt.

Tabella 2

Riżultati minn analizi ta' rigressjoni logistika multivarjata li turi l-assoċjazzjoni bejn uġigh kroniku u imġiba bl-alkoħol

	%	OR ^a	95% CI	N
<i>Tehid għoli ta' alkoħol^b</i>				
Total	14.2			5159
Uġigh kroniku u użu ta' opjojdi	10.8	0.71	0.39-1.31	119
Uġigh kroniku mingħajr użu ta' opjojdi	13.5	0.91	0.74-1.13	943
Ebda uġigh kroniku	14.4	1		4097
<i>Konsum ta' ammonti kbar ta' alkoħol mill-anqas darba fix-xahar^c</i>				
Total	48.8			5186
Uġigh kroniku u użu ta' opjojdi	22.3	0.36	0.22-0.57	120
Uġigh kroniku mingħajr użu ta' opjojdi	42.5	0.87	0.74-1.02	953
Ebda uġigh kroniku	50.9	1		4113
<i>Konsum ta' alkoħol anqas minn darba fix-xahar</i>				
Total	17.1			5178
Uġigh kroniku u użu ta' opjojdi	33.1	2.41	1.58-3.67	120

Ugħigh kroniku minghajr użu ta' opjojdi	21.9	1.44	1.19-1.73	951
Ebda ugħigh kroniku	15.6	1		4107

^aAggustat għal sess, età u edukazzjoni skolastika u vokazzjonali kkombinata

^bXorb fil-gimgha: irġiel > 21 grokk; nisa, > 14 grokk.

^cHames grokkijiet jew aktar f'okkazzjoni waħda.

Pazjenti li huma kkurati b'opjojdi għandhom it-tendenza li jixorbu inqas alkoħol minn pazjenti li ma jużaw ebda opjojde. Madankollu, perċentwali sinifikanti tal-pazjenti b'ugħigh kroniku li jużaw opjojdi xorta jirrapportaw xorb ta' alkoħol għoli (10.8%) u konsum ta' ammonti kbar ta' alkoħol mill-anqas darba fix-xahar (22.3%), minkejja twissijiet eżistenti.

4. Valutazzjoni benefiċċju-riskju

Wara li kkunsidra d-dejta sottomessa kollha pprovduta mill-MAH, is-CHMP ikkonkluda li

- Tista' ssehh interazzjoni farmakodinamika bejn prodotti tal-opjojdi u l-alkoħol irrispettivament mill-formolazzjoni,
- Barra minn hekk, il-profil ta' dissoluzzjoni ta' Ethirfin huwa affettwat b'mod sinifikanti fil-preżenza tal-alkoħol, u jwassal għal rilaxx malajr u mhux ikkontrollat tal-maġġoranza tas-sustanza attiva, u għalhekk il-prodott juri interazzjoni sinifikanti mal-alkoħol b'effetti kliniċi potenzjalment sinifikanti (eż dipressjoni respiratorja u mewt),
- Fuq il-bażi tar-riċensjoni, perċentwali sinifikanti tal-popolazzjoni tal-pazjenti li jużaw dawn il-prodotti ma jzommux lura mill-konsum tal-alkoħol minkejja twissijiet u kontra-indikazzjonijiet eżistenti, u għalhekk il-miżuri eżistenti ta' minimizzazzjoni tar-riskju ma jindirizzawx it-thassib b'mod adegwat,
- Il-Kumitat huwa wkoll tal-opinjoni li miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju ma jkunux qed jindirizzaw it-thassib b'mod adegwat,
- Il-Kumitat għalhekk ikkunsidra li pazjenti esposti għall-prodotti imsemmijin hawn fuq u xorb konkormittanti ta' alkoħol huma f'riskju akbar b'mod sinifikanti li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi serji bħal dipressjoni respiratorja u mewt, u wasal għall-opinjoni li l-bilanċ benefiċċju-riskju tal-prodott mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet normali tal-użu.

Is-CHMP għalhekk irrakkomanda li l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ma tiġgeddidx skont l-Artikolu 24(2) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata.

Raġunijiet għan-nuqqas ta' tiġdid tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata għal Ethirfin u ismijiet assoċjati,
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha sottomessa mil-MAH,
- Il-Kumitat innota li tista' ssehh interazzjoni farmakodinamika bejn il-prodotti tal-opjojde u l-alkohol irrispettivament mill-formolazzjoni,
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-profil ta' dissoluzzjoni ta' Ethirfin u ismijiet assoċjati huwa affettwat b'mod sinifikanti fil-preżenza tal-alkohol, li jwassal għal rilaxx ta' malajr mhux ikkontrollat tal-maġġoranza tas-sustanza attiva, għalhekk il-prodott juri interazzjoni sinifikanti mal-alkohol b'effetti kliniċi potenzjalment sinifikanti (eż dipressjoni respiratorja u mewt),
- Il-Kumitat, fuq il-bażi tar-riċensjoni, ikkunsidra li perċentwali sinifikanti tal-popolazzjoni tal-pazjenti li jużaw il-prodotti ma jzommux lura milli jixorbu alkohol minkejja twissijiet u kontra-indikazzjonijiet eżistenti, u għalhekk il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju ma jindirizzawx it-thassib b'mod adegwat,
- Il-Kumitat huwa wkoll tal-opinjoni li miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju oħrajn ma jkunux qed jindirizzaw it-thassib b'mod adegwat,
- Il-Kumitat għalhekk ikkunsidra li l-pazjenti esposti għall-prodotti imsemmijin hawn fuq u b'konsum konkomitanti ta' alkohol huma f'riskju akbar b'mod sinifikanti li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi serji bħal dipressjoni respiratorja u mewt, u wasal għall-opinjoni li l-bilanċ benefiċċju-riskju mhuwiex pozittiv taht kondizzjonijiet normali tal-użu.

is-CHMP, għalhekk irrakkomanda li l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ma tiġgeddidx skont l-Artikolu 24(2) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata.