

**ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO NIEPRZEDŁUŻANIA POZWOLENIA NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## Wnioski naukowe

### ***Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Ethirfin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)***

#### *1. Wstęp*

Firma Etypharm złożyła wniosek o przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Ethirfin i nazwy produktów związanych, 20 mg, 60 mg, 120 mg i 200 mg, w drodze procedury wzajemnego uznania.

Wniosek został złożony do referencyjnego państwa członkowskiego Danii i zainteresowanych państw członkowskich: Irlandii, Niemiec, Wielkiej Brytanii i Włoch.

Podczas oceny Niemcy i Wielka Brytania wniosły poważne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa, w związku z czym procedura została zgłoszona do CMD(h) na mocy art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

Po zakończeniu procedury CMD(h), ponieważ nie udało się osiągnąć porozumienia, procedura została zgłoszona do CHMP.

W dniu 30 października 2009 r. Dania powiadomiła CHMP o procedurze arbitrażu na mocy art. 24 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Niemcy i Wielka Brytania wniosły zastrzeżenia dotyczące potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego z powodu profilu rozpadu produktu o zmodyfikowanym uwalnianiu, umożliwiającego uwolnienie do 80% substancji czynnej w ciągu 30 minut po ekspozycji na 20% alkohol.

CHMP rozpatrzył to zagadnienie i w lipcu 2010 r. wydał opinię zalecającą przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pod warunkami uznanymi za szczególnie istotne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu. Na wniosek Komisji Europejskiej we wrześniu 2010 r. CHMP uważniej rozpatrzył uprzednio wydane dla produktu zalecenie, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka i wymogów art. 24 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

#### *2. Zagadnienia dotyczące jakości*

Produkty lecznicze o zmodyfikowanym uwalnianiu są skomplikowanymi formami dawkowania opracowanymi tak, aby uwalniać leki w sposób kontrolowany w celu uzyskania pożądanej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Jeśli jednak system zmodyfikowanego uwalniania zostanie zakłócony przez czynnik lub substancję z zewnątrz (np. alkohol), istnieje możliwość, że w ciągu krótkiego czasu zostanie uwolniona duża ilość substancji czynnej, podobnie jak w preparatach o natychmiastowym uwalnianiu. Ten efekt jest znany jako „uderzeniowe uwolnienie dawki”.

Właściwości przedłużonego uwalniania produktu są zapewnione przez otoczkę tabletki zbudowaną z pochodnej polimetakrylanu uplastycznionej cytrynianem trietylu z dodatkiem talku i hydrofobowej krzemionki koloidalnej.

Polimetakrylan jest polimerem, który po przetworzeniu tworzy ciągłą powłokę. Powłoka ta działa jak błona umożliwiająca przenikanie substancji czynnej, co jest zależne od jej przepuszczalności. Preparat polimetakrylanowy miesza się z wodą i etanolem.

Cytrynian trietylu to środek uplastyczniający. Cytrynian trietylu jest rozpuszczalny w wodzie i miesza się z etanolem.

Profile rozpadu zostały zbadane z zastosowaniem jedynie kapsułek o mocy 200 mg. Ta moc jest uznawana za reprezentatywną dla innych mocy (20, 60 i 120 mg), jako że wszystkie moce są proporcjonalne do dawki i są wytwarzane z tych samych mikrogranulek. Test rozpadu

przeprowadzono rutynową metodą, tj. w mieszadle z prędkością 100 obr./min w 1000 ml medium. Jako medium rozpuszczania zastosowano wodę z zawartością 5, 10 i 20% etanolu zgodnie z dokumentem EMA QWP Pytania i odpowiedzi – Potrzeba przeprowadzenia badań rozpadu *in vitro* w alkoholu w przypadku doustnych produktów leczniczych o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających opioidy. Rozpad oceniono w 8-godzinnym okresie. Wykazano, że stopień rozpadu zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia etanolu w medium rozpuszczania. Wyniki wykraczające poza zakres specyfikacji uzyskano po 0,25 godziny w 20% alkoholu, po 0,5 godziny w 10% alkoholu i po 2 godziny w 5% alkoholu.

Wyniki testów rozpadu wskazują, że preparat mieści się w zakresie ustalonym w Farmakopei Europejskiej dla produktów o konwencjonalnym uwalnianiu (nie mniej niż 75% uwolnionej substancji czynnej w ciągu 45 minut), zatem dochodzi w nim do poważnej zmiany prowadzącej do niekontrolowanego szybkiego uwalniania większości substancji czynnej.

### 3. Ocena pod względem klinicznym

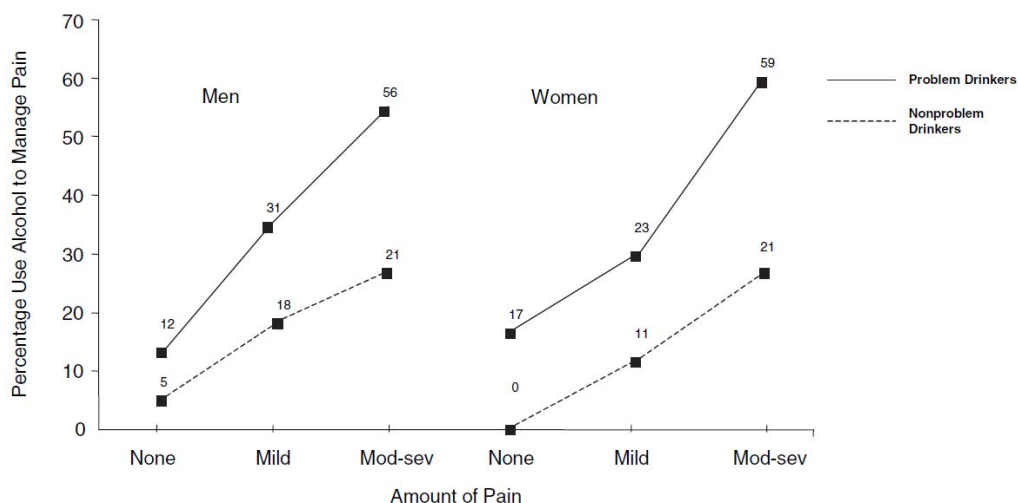
Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących oceny wpływu alkoholu na wchłanianie produktu.

Nie zgłoszono działań niepożądanych dotyczących stosowania preparatu Ethirfin i nazwy produktów związanych, przypuszczalnie związanych z jednoczesnym spożyciem alkoholu.

Zauważono, że produkt zawiera już specjalne przeciwwskazanie do jednoczesnego stosowania z alkoholem. Ponieważ alkohol zmniejsza odczuwanie bólu, jego nadużywanie jest jednak powszechne wśród pacjentów z bólem przewlekłym. W literaturze naukowej picie alkoholu jest określane jako mechanizm radzenia sobie ze stresem związanym z bólem.

Problem może narastać z uwagi na fakt, że wielu pacjentów z przewlekłym bólem cierpi także z powodu depresji. Współistniejąca depresja i ból mają o wiele większy wpływ niż każda z tych dolegliwości z osobna, zaś u pacjentów z bólem depresja związana jest z większą liczbą miejsc bólu, większym natężeniem bólu, dłuższym czasem jego trwania i większym prawdopodobieństwem słabej odpowiedzi na leczenie (Bair J. i wsp., *Psychosom Med.* październik 2008; 70(8): 890-897).

Brennan i wsp. ocenili związek pomiędzy bólem a piciem alkoholu w kohorcie 401 osób w podeszłym wieku z różnymi nawykami dotyczącymi picia alkoholu (Brennan, *Addiction*. 2005; 100(6): 777-86). Do badania włączono zarówno osoby nadużywające alkoholu, jak i osoby nienadużywające alkoholu. Zarówno osoby nadużywające alkoholu, jak i osoby nienadużywające alkoholu twierdziły, że spożywają alkohol w celu opanowania bólu, chociaż w drugiej z wymienionych grup odbywało się do z mniejszą intensywnością (patrz rycina 1). Nasilenie bólu na początku badania był istotnym czynnikiem prognozującym stosowanie alkoholu w okresie 3-letniej obserwacji.



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

Źródło; Brennan i wsp., *Addiction* 2005; 100 : 777-86

EN	PL
Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Odsetek osób spożywających alkohol w celu opanowania bólu
None	Brak
Mild	Umiarkowane
Mod-sev	Umiarkowanie silne
Amount of Pain	Nasilenie bólu
Men	Mężczyźni
Women	Kobiety
Problem Drinkers	Osoby nadużywające alkoholu
Nonproblem drinkers	Osoby nienadużywające alkoholu
<b>Figure 1</b> Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	<b>Rycina 1</b> Spożywanie alkoholu w celu opanowania bólu wśród osób nadużywających i nienadużywających alkoholu.

Choć można twierdzić, że pacjenci odpowiednio leczeni za pomocą leków przeciwbólowych takich, jak opioidy, będą spożywać mniej alkoholu w celu samoleczenia, wyniki ostatnio opublikowanego badania przeprowadzonego przez Danish Health (Ekholm i wsp. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) wskazują na inny model zachowania. W tym badaniu pacjenci byli pytani o ilość alkoholu spożytego w ostatnim tygodniu i częstość nadużywania alkoholu w ostatnim miesiącu (5292 respondentów). Około 20% respondentów zgłosiło przewlekły ból (trwający ponad 6 miesięcy). W poniższej tabeli podsumowano zależność pomiędzy przewlekłym bólem i spożywaniem alkoholu.

**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.

EN	PL
Table 2	Tabela 2
Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behaviour	Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej wskazujące na związek pomiędzy bólem przewlekłym i zwyczajem spożywania alkoholu
OR	OR (iloraz szans)
<i>High alcohol intake</i>	<i>Wysokie spożycie alkoholu</i>
Total	Ogółem
Chronic pain and using opioids	Przewlekły ból i stosownie opioidów
Chronic pain and not using opioids	Przewlekły ból i niestosowanie opioidów
No chronic pain	Brak bólu przewlekłego
<i>Binge drink at least once a month</i>	<i>Nadużywanie alkoholu co najmniej raz w miesiącu</i>
Total	Ogółem
Chronic pain and using opioids	Przewlekły ból i stosownie opioidów
Chronic pain and not using opioids	Przewlekły ból i niestosowanie opioidów
No chronic pain	Brak bólu przewlekłego
<i>Consume alcohol less than once a month</i>	<i>Spożywanie alkoholu rzadziej niż raz w miesiącu</i>
Total	Ogółem
Chronic pain and using opioids	Przewlekły ból i stosownie opioidów
Chronic pain and not using opioids	Przewlekły ból i niestosowanie opioidów
No chronic pain	Brak bólu przewlekłego
Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.	Skorygowany w zależności od płci, wieku i wykształcenia szkolnego i zawodowego
Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.	Tygodniowe spożycie alkoholu: mężczyźni > 21 razy; kobiety > 14 razy.
Five drinks or more on one occasion.	Pięć lub więcej razy przy jednej okazji.

U pacjentów leczonych opioidami zaobserwowano tendencję do spożywania mniejszej ilości alkoholu w porównaniu z pacjentami, którzy wcale nie stosują opioidów. Jednak istotny odsetek pacjentów z bólem przewlekłym stosujących opioidy nadal zgłasza wysokie spożycie alkoholu (10,8%) i nadużywanie alkoholu co najmniej raz w miesiącu (22,3%) pomimo istniejących ostrzeżeń.

#### 4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Po rozważeniu wszystkich przedstawionych danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny CHMP uznał, że:

- Interakcje farmakodynamiczne pomiędzy produktami opioidowymi i alkoholem mogą zachodzić niezależnie od budowy preparatu.
- Ponadto alkohol w istotnym stopniu wpływa na profil rozpadu preparatu Ethirfin, co prowadzi do niekontrolowanego, szybkiego uwalniania większości substancji czynnej i dlatego produkt wykazuje istotne interakcje z alkoholem o potencjalnie istotnych skutkach klinicznych (takich jak depresja oddechowa i zgon).
- Jak wynika z opublikowanego piśmiennictwa, istotny odsetek pacjentów stosujących te produkty lecznicze pomimo obecnych ostrzeżeń i przeciwwskazań nie wstrzymuje się od spożywania alkoholu i z tego powodu istniejące obecnie środki minimalizacji ryzyka nie rozwiązują w odpowiedni sposób tego problemu.
- Komitet uważa także, że wprowadzenie dalszych środków minimalizacji ryzyka nie doprowadzi do rozwiązania tego problemu w odpowiedni sposób.
- Komitet uznał więc, że u pacjentów narażonych na działanie wyżej wymienionych produktów leczniczych przy jednoczesnym spożyciu alkoholu występuje znacznie wyższe ryzyko rozwoju ciężkich działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa i zgon, toteż zajął stanowisko, że równowaga korzyści do ryzyka produktu jest niekorzystna w normalnych warunkach stosowania.

CHMP zalecił więc nieprzedłużanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 24 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

### ***Podstawy do nieprzedłużania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu***

Zważywszy, że:

- Komitet uznał procedurę arbitrażu na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami dotyczącą preparatu Ethirfin i nazwy produktów związanych;
- Komitet rozpatrzył wszystkie dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny;
- Komitet zwrócił uwagę, że interakcje farmakodynamiczne między produktami opioidowymi i alkoholem mogą zachodzić niezależnie od budowy preparatu;
- Komitet uznał, że alkohol w istotnym stopniu wpływa na profil rozpadu preparatu Ethirfin i nazwy produktów związanych, co prowadzi do niekontrolowanego, szybkiego uwalniania większości substancji czynnej i dlatego produkt wykazuje istotne interakcje z alkoholem o potencjalnie istotnych skutkach klinicznych (takich jak depresja oddechowa i zgon);
- Na podstawie opublikowanego piśmiennictwa Komitet uznał, że istotny odsetek pacjentów stosujących te produkty lecznicze pomimo obecnych ostrzeżeń i przeciwwskazań nie wstrzymuje się od spożywania alkoholu i z tego powodu istniejące obecnie środki minimalizacji ryzyka nie rozwiązują w odpowiedni sposób tego problemu;
- Komitet uważa także, że wprowadzenie dalszych środków minimalizacji ryzyka nie doprowadzi do rozwiązania tego problemu w odpowiedni sposób;
- Zatem Komitet uznał, że u pacjentów narażonych na działanie wyżej wymienionych produktów leczniczych i jednoczesne spożycie alkoholu ryzyko rozwoju poważnych działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa i zgon jest znacznie wyższe i uznał, że równowaga korzyści do ryzyka produktu jest niekorzystna w normalnych warunkach stosowania.

CHMP zalecił nieprzedłużanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 24 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.