

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU NEREÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Ethirfin și denumirile asociate (vezi anexa I)

1. *Introducere*

Ethypharm a înaintat o cerere de reînnoire, în cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă, a autorizației de introducere pe piață pentru Ethirfin și denumirile asociate, 20 mg, 60 mg, 120 mg și 200 mg.

Cererea a fost înaintată statului membru de referință, Danemarca, și statelor membre în cauză (SMC), Germania, Irlanda, Italia și Regatul Unit.

În timpul evaluării, Germania și Regatul Unit au ridicat probleme majore legate de siguranță; din acest motiv, a fost sesizat CMD(h) cu privire la această procedură, în temeiul articolului 29 alineatul 1 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

La sfârșitul procedurii CMD(h) și întrucât nu s-a putut ajunge la un acord, a fost sesizat CHMP în acest sens.

Notificarea către CHMP a unei sesizări în vederea unui arbitraj în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, a fost realizată de Danemarca la 30 octombrie 2009. Germania și Regatul Unit au exprimat motive de îngrijorare legate de un potențial risc grav pentru sănătatea publică datorită profilului de descompunere al produsului cu eliberare modificată ce permite eliberarea a până la 80% din substanța activă în decurs de 30 de minute în cazul expunerii la 20% alcool.

CHMP a analizat chestiunea și a adoptat un aviz în iulie 2010, prin care recomanda reînnoirea autorizației de introducere pe piață sub rezerva unor condiții considerate esențiale pentru siguranța și eficacitatea utilizării produsului. În urma unei solicitări din partea Comisiei Europene, în septembrie 2010, CHMP a analizat, de asemenea, pe baza raportului risc-beneficiu și a cerințelor articolului 24 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, recomandarea adoptată anterior pentru acest produs.

2. *Aspecte de calitate*

Produsele cu eliberare modificată sunt forme de dozare complexe concepute să elibereze medicamente în mod controlat pentru obținerea profilurilor dorite de eficacitate și siguranță. Dacă totuși sistemul de eliberare modificată este influențat de un factor extern sau de o substanță (precum alcoolul), este posibil ca o cantitate mare din substanța activă să fie eliberată într-un timp foarte scurt astfel încât acest proces se aseamănă unei forme de dozare cu eliberare imediată. Acest efect se numește „eliberare prematură și masivă a dozei”.

Proprietățile de eliberare prelungită ale acestui produs sunt asigurate de pelicula de acoperire compusă dintr-un derivat de polimetacrilat plastifiat cu ajutorul trietilcitratului (TEC), la care s-au adăugat talc și silice coloidală hidrofobă.

Polimetacrilatul este un polimer care formează o peliculă continuă în momentul prelucrării. Această peliculă acționează ca o membrană, permițând difuzarea substanței active în funcție de permeabilitatea acesteia. Preparatul de polimetacrilat este miscibil cu apa și etanolul.

Trietilcitratul acționează ca un plastifiant. Trietilcitratul este solubil în apă și miscibil cu etanolul.

Au fost realizate profiluri de descompunere utilizându-se doar capsulele cu concentrația de 200 mg. Această concentrație este considerată reprezentativă pentru celelalte concentrații (20, 60 și 120 mg), întrucât toate concentrațiile sunt proporționale cu doza și sunt fabricate cu aceleași microgranule.

Metoda utilizată de testare a descompunerii a fost testul de rutină, respectiv, aparat cu padele la 100 rotații/minut cu 1000 ml de mediu. Mediul de dizolvare a fost apa, încărcată cu 5, 10 și 20% etanol în conformitate cu documentul de întrebări și răspunsuri al Grupului de lucru pentru calitate (QWP) al EMA, „Necesitatea studiilor de descompunere *in vitro* cu alcool pentru produsele orale cu eliberare modificată, inclusiv produse medicamentoase pe bază de opioide. Descompunerea a fost evaluată în decursul unei perioade de 8 ore. S-a demonstrat că rata de descompunere se mărește o dată cu creșterea concentrației de etanol în mediul de dizolvare. Au fost obținute rezultate neconforme cu specificațiile după 0,25 ore în 20% alcool, după 0,5 ore în 10% alcool și după 2 ore în 5% alcool.

Rezultatele testelor de dizolvare demonstrează că formula se încadrează în limitele Ph.Eur. privind produsele cu eliberare convențională (NLT 75% substanță activă dizolvată în decurs de 45 de minute) și, prin urmare, suferă modificări severe, conducând la o eliberare rapidă necontrolată a celei mai mari părți din substanța activă.

3. Aspecte clinice

Nu s-au efectuat studii *in vivo* pentru a investiga efectul alcoolului asupra absorbției produsului.

Nu au fost raportate reacții adverse la Ethirfin și denumirile asociate, suspectate a fi asociate cu utilizarea concomitentă a alcoolului.

Trebuie menționat că produsul conține deja o contraindicație specifică privind consumul concomitent de alcool. Cu toate acestea, utilizarea alcoolului este frecventă la pacienții cu dureri cronice datorită faptului că reduce percepția durerii. În literatura științifică de specialitate, consumul de alcool este numit mecanism de adaptare pentru a face față stresului asociat cu durerea.

Această situație poate fi agravată și mai mult de faptul că mulți pacienți cu dureri cronice suferă, de asemenea, de depresie. Depresia și durerile concomitente au un impact mult mai mare decât oricare din aceste afecțiuni luate separat, iar la pacienții cu durere depresia este asociată cu un număr mai mare de locuri dureroase, o intensitate mai mare a durerii, o durată mai mare a durerii și o probabilitate mai mare a unui răspuns insuficient la tratament (Bair, J et al., *Psychosom Med.* Octombrie 2008; 70(8): 890-897).

Asocierea dintre durere și consumul de alcool a fost evaluată de Brennan et al la o cohortă de 401 de persoane vârstnice cu diferite comportamente privind consumul de alcool (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Au fost incluși atât băutorii-problemă, cât și cei care nu reprezentau o problemă. Atât băutorii-problemă, cât și cei care nu reprezentau o problemă au raportat utilizarea alcoolului pentru ținerea sub control a durerii, deși în cel de-al doilea grup într-o mai mică măsură (a se vedea figura 1). Gradul de durere la nivelul inițial a fost un factor predictiv semnificativ pentru consumul de alcool în perioada de urmărire de 3 ani.

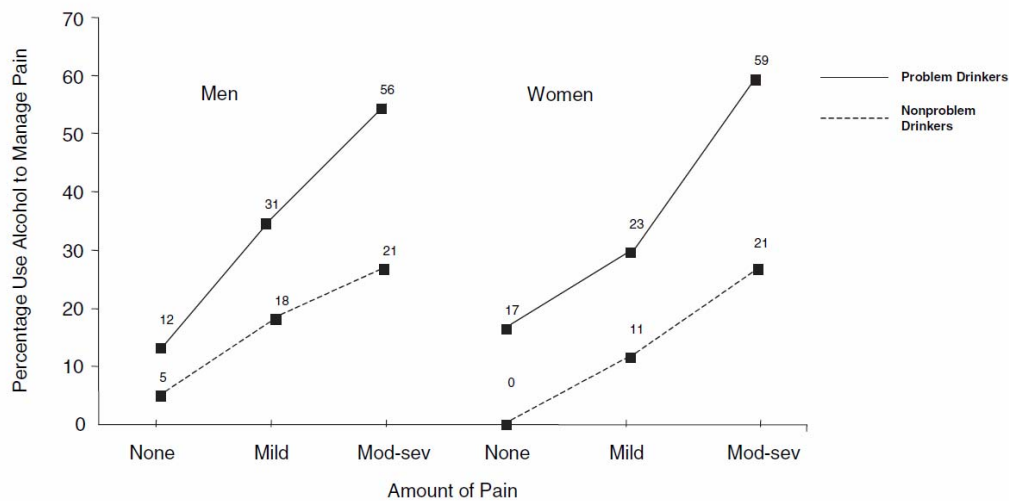


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

English	Romanian
Men	Bărbați
Women	Femei
Problem Drinkers	Băutori-problemă
Nonproblem Drinkers	Băutori care nu reprezintă o problemă
None	Nicio durere
Mild	Durere ușoară
Mod-sev	Durere moderată-severă
Amount of Pain	Grad de durere
Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Utilizare procentuală a alcoolului pentru controlul durerii

Figura 1 Utilizarea alcoolului pentru controlul durerii în rândul băutorilor-problemă și al celor care nu reprezintă o problemă

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

Deși se poate argumenta că pacienții pot utiliza mai puțin alcool ca strategie de automedicație dacă sunt tratați în mod suficient cu analgezice precum opioide, rezultatele unui studiu de sănătate danez publicat recent (Ekholm et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) relevă un model comportamental diferit. În acest studiu, subiecții au fost intervievați în legătură cu numărul de ocazii în care au consumat alcool în ultima săptămână și frecvența stărilor de ebrietate din ultima lună (5292 de respondenți). Aproximativ 20% din respondenți au raportat dureri cronice (> 6 luni). Asocierea dintre durerea cronică și consumul de alcool este centralizată în tabelul de mai jos.

Table 2

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

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

^a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.

^b Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.

^c Five drinks or more on one occasion.

Tabelul 2

Rezultate din analizele multivariate de regresie logistică care indică asocierea între durerea cronică și comportamentul privind consumul de alcool

	%	OR ^a	Interval de încredere de 95%	<i>n</i>
<i>Consum ridicat de alcool^b</i>				
Total				
Durere cronică și utilizarea de opioide				
Durere cronică și neutilizarea de opioide				
Absența durerii cronice				
<i>Stare de ebrietate cel puțin o dată pe lună^c</i>				
Total				
Durere cronică și utilizarea de opioide				
Durere cronică și neutilizarea de opioide				
Absența durerii cronice				
<i>Consum de alcool mai puțin de o dată pe lună</i>				
Total				
Durere cronică și utilizarea de opioide				
Durere cronică și neutilizarea de opioide				
Absența durerii cronice				

^a Adaptat în funcție de sex, vârstă și educația școlară și profesională combinată.

^b Consum săptămânal: bărbați, > 21 de băuturi; femei, > 14 băuturi.

^c Cinci băuturi sau mai multe într-o singură ocazie.

Pacienții tratați cu opioide tind să consume mai puțin alcool decât pacienții care nu utilizează deloc opioide. Cu toate acestea, un procent semnificativ de pacienți cu dureri cronice care utilizează opioide raportează totuși un consum ridicat de alcool (10,8%) și stări de ebrietate cel puțin o dată pe lună (22,3%), în pofida atenționărilor existente.

4. *Evaluarea raportului risc-beneficiu*

După ce a analizat ansamblul datelor prezentate de DAPP, CHMP a concluzionat că:

- se poate produce o interacțiune farmacodinamică între produsele opioide și alcool indiferent de formulă;
- în plus, profilul de descompunere al Ethirfin este afectat semnificativ în prezența alcoolului, conducând la o eliberare rapidă necontrolată a celei mai mari părți din substanța activă și, prin urmare, produsul prezintă o interacțiune semnificativă cu alcoolul cu efecte clinice potențial semnificative (de exemplu, depresie respiratorie și deces);
- pe baza literaturii de specialitate publicate, procente semnificative din populația de pacienți care utilizează aceste produse nu se abțin de la consumul de alcool în pofida atenționărilor și contraindicațiilor existente și, prin urmare, măsurile existente de reducere la minimum a riscului nu soluționează în mod suficient acest motiv de îngrijorare;
- de asemenea, comitetul consideră că eventualele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului nu ar soluționa în mod suficient acest motiv de îngrijorare;
- prin urmare, comitetul a considerat că pacienții expuși la produsele menționate mai sus și la consumul concomitent de alcool prezintă un risc semnificativ mai mare de a manifesta reacții adverse grave precum depresie respiratorie și deces și a considerat că raportul risc-beneficiu al produsului nu este favorabil în condiții normale de utilizare.

Prin urmare, CHMP a recomandat nereînnoirea autorizației de introducere pe piață în conformitate cu articolul 24 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

Motive pentru nereînnoirea autorizației de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru Ethirfin și denumirile asociate,
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de DAPP,
- Comitetul a remarcat că se poate produce o interacțiune farmacodinamică între produsele opioide și alcool indiferent de formulă,
- Comitetul a considerat că profilul de descompunere al Ethirfin și denumirile asociate este afectat semnificativ în prezența alcoolului, conducând la o eliberare rapidă necontrolată a celei mai mari părți din substanța activă și, prin urmare, produsul prezintă o interacțiune semnificativă cu alcoolul cu efecte clinice potențial semnificative (de exemplu, depresie respiratorie și deces),
- Pe baza literaturii de specialitate publicate, comitetul a considerat că procente semnificative din populația de pacienți care utilizează aceste produse nu se abțin de la consumul de alcool în pofida atenționărilor și contraindicațiilor existente și, prin urmare, măsurile existente de reducere la minimum a riscului nu soluționează în mod suficient acest motiv de îngrijorare,
- De asemenea, comitetul consideră că eventualele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului nu ar soluționa în mod suficient acest motiv de îngrijorare,
- Prin urmare, comitetul a considerat că pacienții expuși la produsele menționate mai sus și la consumul concomitent de alcool prezintă un risc semnificativ mai mare de a manifesta reacții adverse grave precum depresie respiratorie și deces și a considerat că raportul risc-beneficiu al produsului nu este favorabil în condiții normale de utilizare.

Prin urmare, CHMP a recomandat nereînnoirea autorizației de introducere pe piață în conformitate cu articolul 24 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.