

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE NEPREDĹŽENIA POVOLENIA NA UVEDENIE
LIEKU NA TRH**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Ethirfin a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Spoločnosť Ethypharm predložila žiadosť o predĺženie povolenia lieku Ethirfin a súvisiace názvy 20 mg, 60 mg, 120 mg a 200 mg na základe postupu vzájomného uznávania.

Táto žiadosť bola predložená referenčnému členskému štátu Dánsko a príslušným členským štátom Nemecko, Írsko, Taliansko a Spojené kráľovstvo.

Nemecko a Spojené kráľovstvo počas hodnotenia upozornili na závažné otázky týkajúce sa bezpečnosti, a preto bol postup predložený Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky [CMD(H)] podľa článku 29 ods. 1 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Keďže sa na konci postupu koordinačnej skupiny CMD(h) nedosiahla zhoda, bol postup predložený výboru CHMP.

Dňa 30. októbra 2009 Dánsko poslalo výboru CHMP oznámenie o postúpení veci na arbitrážne konanie podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Nemecko a Spojené kráľovstvo mali výhrady týkajúce sa možného závažného rizika pre verejné zdravie v dôsledku profilu rozpúšťania produktu s modifikovaným uvoľňovaním umožňujúceho uvoľnenie až 80 % účinnej látky do 30 minút po vystavení účinkom 20 % alkoholu.

Výbor CHMP posúdil túto záležitosť a v júli 2010 prijal stanovisko odporúčajúce predĺženie povolenia na uvedenie lieku na trh podliehajúce podmienkam, ktoré sa považujú za dôležité pre bezpečné a účinné používanie produktu. Výbor CHMP na základe žiadosti Európskej komisie v septembri 2010 ďalej posudzoval odporúčanie, ktoré bolo predtým prijaté pre produkt, vzhľadom na pomer prínosu a rizika a požiadavky článku 24 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

2. Aspekty kvality

Produkty s modifikovaným uvoľňovaním sú komplexné dávkovacie formy vytvorené tak, že liek sa uvoľňuje riadeným spôsobom, aby sa dosiahol žiaduci profil účinnosti a bezpečnosti. Ak je však systém modifikovaného uvoľňovania ovplyvnený vonkajším faktorom alebo látkou (napríklad alkoholom), je možné, že veľké množstvo účinnej látky sa uvoľní v krátkom čase, takže liek je potom podobný dávkovacej forme s okamžitým uvoľňovaním. Tento účinok je známy ako uvoľňovanie lieku nekontrolovaným spôsobom, tzv. dose-dumping.

Predĺžené uvoľňovanie tohto produktu je zabezpečené obalujúcim filmom zloženým z derivátu polymetakrylátu plastifikovaného trietyltrátom (TEC), ku ktorému sa pridávajú mastenec a hydrofóbny koloidný oxid kremičitý.

Polymetakrylát je polymér, ktorý po spracovaní vytvára súvislý film. Tento film pôsobí ako membrána umožňujúca difúziu účinnej látky v závislosti od jej priepustnosti. Polymetakrylátový prípravok je miešateľný s vodou a etanolom.

Trietyltrát pôsobí ako zmäkčovadlo. Trietyltrát je rozpustný vo vode a miešateľný s etanolom.

Profily rozpúšťania sa zisťovali len pri použití kapsuly so silou 200 mg. Táto sila sa považuje za reprezentatívnu pre ďalšie sily (20, 60 a 120 mg), pretože všetky sily sú úmerné dávke a vyrábajú sa s rovnakými mikrogranulami. Použitou metódou testu rozpúšťania bol bežný test, t. j. kolieskový prístroj s otáčkami 100 ot/min pri 1000 ml média. Rozpúšťacím médiom bola voda s 5, 10 a 20 % obsahom etanolu v súlade s dokumentom otázok a odpovedí pracovnej skupiny pre kvalitu agentúry

EMA s názvom „Potreba štúdií in vitro skúmajúcich rozpúšťanie s alkoholom pre perorálne produkty s modifikovaným uvoľňovaním vrátane opioidných liekových produktov“. Rozpúšťanie sa vyhodnotilo po 8 hodinách. Preukázalo sa, že miera rozpúšťania sa zvyšuje s rastúcou koncentráciou etanolu v rozpúšťacom médiu. Výsledky mimo špecifikácie sa získali po štvrt hodine v 20 % alkohole, po polhodine v 10 % alkohole a po 2 hodinách v 5 % alkohole.

Výsledky testov rozpúšťania dokazujú, že zmes je v rámci limitu Európskeho liekopisu pre produkty s konvenčným uvoľňovaním (NLT 75 % rozpustenej účinnej látky do 45 minút), a preto podlieha závažnej zmene, čo vedie k nekontrolovanému rýchlemu uvoľneniu väčšiny účinnej látky.

3. Klinické aspekty

Neuskutočnili sa žiadne štúdie *in vivo* na preskúmanie vplyvu alkoholu na absorpciu produktu.

V prípade lieku Ethirfin a súvisiace názvy neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by mohli súvisieť so súbežným požitím alkoholu.

Poznamenalo sa, že produkt už obsahuje špecifickú kontraindikáciu pre súbežný príjem alkoholu. Pitie alkoholu je však bežné v prípade pacientov s chronickou bolesťou, lebo znižuje vnímanie bolesti. V odbornej literatúre sa pitie alkoholu uvádza ako mechanizmus vyrovnávania sa so stresom spojeným s bolesťou.

Túto skutočnosť môže zhoršiť aj to, že mnohí pacienti s chronickou bolesťou trpia aj depresiou. Súbežná depresia a bolesť majú oveľa väčší vplyv ako porucha samotná a v prípade pacientov s bolesťou je depresia spojená s viacerými miestami bolesti, väčšou intenzitou bolesti, ich dlhším trvaním a väčšou pravdepodobnosťou slabej reakcie na liečbu (Bair, J., a kol., Psychosom Med., október 2008; 70(8): s. 890-897).

Súvislosť medzi bolesťou a pitím alkoholu hodnotili Brennan a kol. na kohorte pozostávajúcej zo 401 starších pacientov s rôznym správaním v súvislosti s pitím alkoholu (Brennan, Addiction (Závislosť). 2005; 100(6): s. 777-86). Skúmali sa problémoví aj neproblémoví požívatelia alkoholu. Problémoví aj neproblémoví požívatelia alkoholu hlásili, že pijú alkohol na zmiernenie bolesti, hoci v skupine neproblémových požívatel'ov alkoholu to bolo v menšom rozsahu (pozri obrázok 1). Intenzita bolesti na začiatku bola významným prognostickým faktorom pitia alkoholu v 3-ročnom období sledovania.

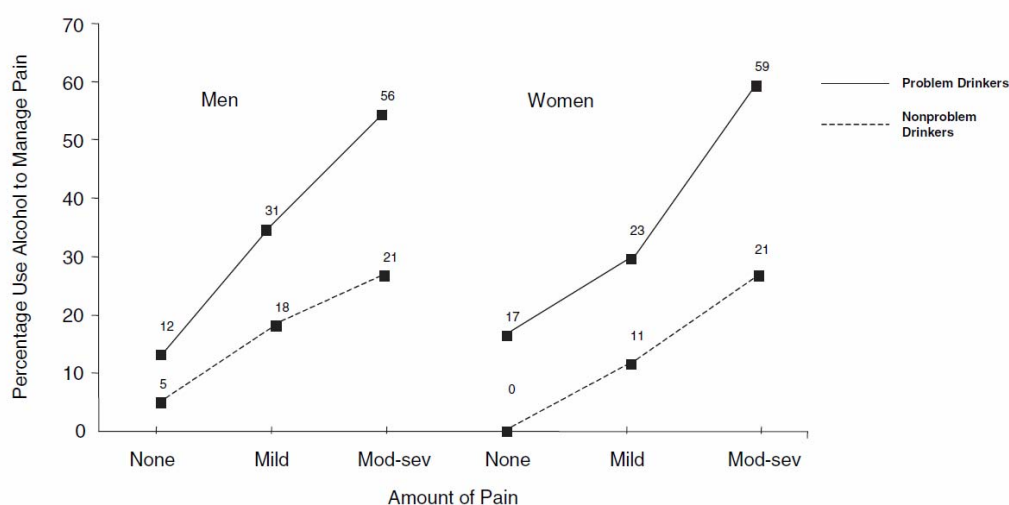


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Percentage Use Alcohol to Manage Pain = Podiel užívania alkoholu na zmiernenie bolesti

Men = Muži

Women = Ženy

Problem Drinkers = Problémoví užívatelia alkoholu
 Nonproblem drinkers = Neproblémoví užívatelia alkoholu
 Amount of Pain = Intenzita bolesti
 None = Žiadna
 Mild = Mierna
 Mod-sev = Stredná až silná

Figure I Use of Alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers = **Obrázok 1** Pitie alkoholu na zmiernenie bolesti v prípade problémových a neproblémových užívateľov alkoholu

Zdroj: Brennan a kol., *Addiction (Závislosť)* 2005; 100 : s. 777-86

Hoci sa môže argumentovať, že pacienti môžu piť menej alkoholu v rámci samoliečebnej stratégie, keď sú dostatočne liečení analgetikami, napríklad opioidmi, výsledky nedávno publikovaného zdravotníckeho prieskumu v Dánsku (Ekholm a kol. *European Journal of Pain* 2009; 13: s. 606-12) odhaľujú iný vzorec správania. Jedincov v tejto štúdii sa pýtali na spotrebu alkoholu za posledný týždeň a na frekvenciu príležitostného pitia za posledný mesiac (5 292 respondentov). Asi 20 % respondentov hlásilo chronickú bolesť (> 6 mesiacov). Súvislosť medzi chronickou bolesťou a pitím alkoholu je uvedená v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 2

Výsledky multivariantných logaritmickej regresných analýz dokazujúcich súvislosť medzi chronickou bolesťou a pitím alkoholu

	%	OR ^a	95% IS	n
<i>Vysoký príjem alkoholu^b</i>				
Spolu	14,2			5159
Chronická bolesť a užívanie opioidov	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Chronická bolesť a neužívanie opioidov	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Bez chronickej bolesti	14,4	1		4097
<i>Príležitostné pitie alkoholu najmenej raz mesačne^c</i>				
Spolu	48,8			5186
Chronická bolesť a užívanie opioidov	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Chronická bolesť a neužívanie opioidov	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Bez chronickej bolesti	50,9	1		4113
<i>Konzumácia alkoholu menej ako raz mesačne</i>				
Spolu	17,1			5178
Chronická bolesť a užívanie opioidov	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Chronická bolesť a neužívanie opioidov	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Bez chronickej bolesti	15,6	1		4107

^a Upravené vzhľadom na pohlavie, vek, školské a odborné vzdelanie.

^b Týždenný príjem: muži > 21 pohárikov; ženy > 14 pohárikov.

^c Päť alebo viac pohárikov pri jednej príležitosti.

Pacienti liečení opioidmi zvyčajne pijú menej alkoholu ako pacienti, ktorí vôbec neužívajú opioidy. Napriek existujúcim upozorneniam je však stále hlásené významné percento pacientov s chronickou

bolesťou, ktorí užívajú opioidy a majú vysoký príjem alkoholu (10,8 %) a príležitostne pijú najmenej raz mesačne (22,3 %).

4. *Hodnotenie prínosu a rizika*

Výbor CHMP po zvážení celkových údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, dospel k záveru, že

- medzi opioidovými produktmi a alkoholom môže vzniknúť farmakodynamická interakcia bez ohľadu na zmes,
- profil rozpúšťania lieku Ethirfin je výrazne ovplyvnený prítomnosťou alkoholu, čo vedie k nekontrolovanému rýchlemu uvoľneniu väčšiny účinnej látky, a preto produkt prejavuje významnú interakciu s alkoholom s potenciálne významnými klinickými účinkami (napr. respiračná tieseň a smrť),
- na základe publikovanej literatúry významné percento skupiny pacientov užívajúcej tieto produkty neabstinuje od pitia alkoholu, napriek existujúcim upozorneniam a kontraindikáciám, a preto existujúce opatrenia na minimalizáciu rizika nevyriešia túto výhradu v primeranej miere,
- výbor je tiež toho názoru, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika by nevyriešili túto výhradu v primeranej miere,
- výbor preto usúdil, že pacienti vystavení uvedeným produktom a súbežnému príjmu alkoholu majú významne vyššie riziko vzniku závažných nežiaducich reakcií, ako je napríklad respiračná tieseň a smrť, a dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika produktu nie je za normálnych podmienok použitia pozitívny.

Výbor CHMP preto odporučil nepredĺžiť povolenie na uvedenie lieku na trh v súlade s článkom 24 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Odôvodnenie nepredĺženia povolenia na uvedenie lieku na trh

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup týkajúci sa lieku Ethirfin a súvisiacich názvov podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení,
- výbor vzal do úvahy všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh,
- výbor poznamenal, že medzi opioidovými produktmi a alkoholom môže vzniknúť farmakodynamická interakcia bez ohľadu na zmes,
- výbor usúdil, že profil rozpúšťania lieku Ethirfin a súvisiace názvy výrazne ovplyvňuje prítomnosť alkoholu, čo vedie k nekontrolovanému rýchlemu uvoľneniu väčšiny účinnej látky, a preto produkt prejavuje významnú interakciu s alkoholom s potenciálne významnými klinickými účinkami (napr. respiračná tieseň a smrť),
- výbor na základe publikovanej literatúry usúdil, že významné percento skupiny pacientov užívajúcich tieto produkty neabstínuje od pitia alkoholu, napriek existujúcim upozoreniam a kontraindikáciám, a preto existujúce opatrenia na minimalizáciu rizika nevyriešia túto výhradu v primeranej miere,
- výbor je tiež toho názoru, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika by nevyriešili túto výhradu v primeranej miere,
- výbor preto usúdil, že pacienti vystavení uvedeným produktom a súbežnému príjmu alkoholu majú významne vyššie riziko vzniku závažných nežiaducich reakcií, ako je napríklad respiračná tieseň a smrť, a dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika produktu nie je za normálnych podmienok použitia pozitívny,

výbor CHMP preto odporučil nepredĺžiť povolenie na uvedenie lieku na trh v súlade s článkom 24 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.