

**DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA NEPODALJŠANJE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**

## Znanstveni zaključki

### *Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Ethirfin in povezanih imen (glejte Dodatek I)*

#### 1. Uvod

Družba Ethypharm je v okviru postopka z medsebojnim priznavanjem predložila vlogo za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom Ethirfin in povezanimi imeni, 20 mg, 60 mg, 120 mg in 200 mg.

Vloga je bila predložena referenčni državi članici Danski in zadevnim državam članicam Nemčiji, Irski, Italiji in Združenemu kraljestvu.

Med oceno sta glavne zadržke glede varnosti izrazili državi Nemčija in Združeno kraljestvo, zato je bil postopek napoten na CMD(h) v skladu s členom 29, odstavkom 1 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

Ker do zaključka postopka CMD(h) ni prišlo do soglasja, je bila zadeva napotena na CHMP.

Danska je dne 30. oktobra 2009 v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, obvestila CHMP o uradni napotitvi na arbitražo. Državi Nemčija in Združeno kraljestvo sta izpostavili morebitna resna tveganja za javno zdravje zaradi profila raztapljanja zdravila s spremenjenim sproščanjem, ki omogoča sproščanje do 80 odstotkov zdravilne učinkovine v 30 minutah, kadar je zdravilo izpostavljeno 20-odstotnemu alkoholu.

CHMP je preučil zadevo in julija 2010 sprejel mnenje, v katerem je priporočil podaljšanje dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s pogoji, ki so bistveni za varno in učinkovito uporabo zdravila. Na zahtevo Evropske komisije je CHMP septembra 2010 ob upoštevanju razmerja med koristmi in tveganji ter določb člena 24(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, nadalje obravnaval priporočilo, ki je bilo predhodno sprejeto za to zdravilo.

#### 2. Vidiki kakovosti

Zdravila s spremenjenim sproščanjem so kompleksne oblike odmerjanja, ki so namenjene nadzorovanemu sproščanju zdravil, da sta doseženi želena učinkovitost in varnost. Če na sistem s spremenjenim sproščanjem vpliva zunanji dejavnik ali snov (na primer alkohol), je mogoče, da se velik delež zdravilne učinkovine sprosti v kratkem časovnem obdobju, podobno kot pri obliki odmerjanja s takojšnjim sproščanjem. Ta učinek se imenuje „prekomerno sproščanje“.

Podaljšano sproščanje tega zdravila se zagotovi s filmsko oblogo, ki je sestavljena iz derivata polimetakrilata, plastificiranega s trietilcitrautom (TEC), kateremu sta dodana smukec in hidrofobni koloidni silicijev dioksid.

Polimetakrilat je polimer, ki po postopku obdelave tvori trajni film. Ta film deluje kot membrana in omogoča razširjanje zdravilne učinkovine v skladu s svojo prepustnostjo. Polimetakrilatni pripravek se meša z vodo in etanolom.

Trietilcitraat deluje kot plastifikator. Trietilcitraat je topen v vodi in se meša z etanolom.

Profili raztapljanja so bili preučevani samo z uporabo kapsul jakosti 200 mg. Ta jakost je reprezentativna za druge jakosti (20, 60 in 120 mg), saj so vse jakosti sorazmerne z odmerkom in se proizvedejo z istimi mikro zrcni. Uporabljena metoda preskusa raztapljanja je bil rutinski preskus, in sicer je bil uporabljen aparat z lopaticami pri hitrosti 100 vrt/min s 1000 ml medija. Medij za raztapljanje je bila voda s 5-, 10- in 20-odstotnim etanolom, kot določa dokument z vprašanji in odgovori EMA QWP „Potreba po študijah raztapljanja in vitro z alkoholom pri zdravilih za peroralno uporabo s spremenjenim sproščanjem, vključno z opioidnimi zdravili“. Raztapljanje so preučevali v 8-urnem obdobju. Ugotovitve kažejo, da se stopnja raztapljanja povečuje s povečanjem koncentracije

etanola v mediju za raztapljanje. Rezultati zunaj specifikacijskih meja so bili pridobljeni po 0,25 ure pri 20-odstotnem alkoholu, po 0,5 ure pri 10-odstotnem alkoholu in po 2 urah pri 5-odstotnem alkoholu.

Rezultati preskusov raztapljanja kažejo, da je formulacija v okviru omejitev Evropske farmakopeje za zdravila s konvencionalnim sproščanjem (ne manj kot 75 odstotkov raztopljenih učinkovin v 45 minutah), zato so prisotne precejšnje spremembe, ki vodijo do nenadzorovane hitre sprostitve večine zdravilne učinkovine.

### 3. Klinični vidiki

Študije *in vivo* za preučitev učinka alkohola na absorpcijo zdravila niso bile opravljene.

Pri zdravilu Ethirfin in povezanih imenih niso poročali o neželenih učinkih pri sočasni uporabi alkohola.

Znano je, da zdravilo že vključuje specifično kontraindikacijo za sočasno uživanje alkohola. Vendar je uporaba alkohola pri bolnikih s kronično bolečino pogosta, saj zmanjšuje zaznavanje bolečine. V znanstveni literaturi je uživanje alkohola znano kot mehanizem za obvladovanje stresa, povezanega z bolečino.

To lahko nadalje poslabša dejstvo, da se pri velikem številu bolnikov s kronično bolečino pojavlja tudi depresija. Sočasna depresija in bolečina imata bistveno večji vpliv kot vsaka motnja posebej, pri bolnikih z bolečino je depresija povezana z več mesti bolečine, večjo intenzivnostjo bolečine, daljšim trajanjem bolečine in večjo verjetnostjo, da bo odziv na zdravljenje slab (Bair, J. et al., *Psychosom Med.* 2008 oktober; 70(8): 890-897).

Povezavo med bolečino in uživanjem alkohola so ocenjevali Brennan et al v skupini 401 starostnika z različnimi vzorci uživanja alkohola (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6):777–86). V študiji so bili vključeni problematični in neproblematični pivci. Tako problematični kot neproblematični pivci so poročali o uporabi alkohola za obvladovanje bolečine, čeprav je bil ta pojav v drugi skupini prisoten v manjši meri (gl. sliko 1). Bolečina v izhodišču je bila pomemben napovedni dejavnik uporabe alkohola v triletnem obdobju spremljanja.

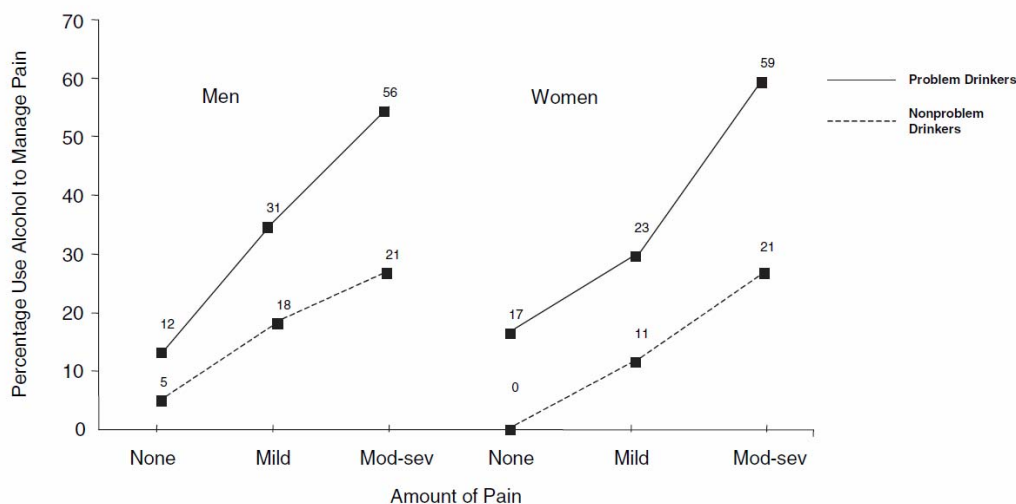


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Vir: Brennan et al. *Addiction* 2005; 100:777–86

Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Uporaba alkohola za obvladovanje bolečine v odstotkih
Men	moški

Women	ženske
Problem Drinkers	problematični pivci
Nonproblem Drinkers	neproblematični pivci
None	ni bolečine
Mild	blaga
Mod-sev	zmerna do huda
None	ni bolečine
Mild	blaga
Mod-sev	zmerna do huda
Amount of Pain	Jakost bolečine
Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	Slika I – Uporaba alkohola za obvladovanje bolečine pri problematičnih in neproblematičnih pivcih

Čeprav nekateri morda zagovarjajo stališče, da bi bolniki zaužili manj alkohola kot sredstva za samozdravljenje, če bi bili ustrezno zdravljeni z analgetiki, kot so opioidi, so rezultati nedavno objavljene danske zdravstvene raziskave (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13:606–12) pokazali drugačen vzorec vedenja. V tej študiji so preiskovance spraševali o številu zaužitih enot alkohola v preteklem tednu in pogostosti popivanja v preteklem mesecu (5292 odzivnih bolnikov). Okoli 20 odstotkov odzivnih bolnikov je poročalo o kronični bolečini (> 6 mesecev). Povezava med kronično bolečino in uporabo alkohola je prikazana v spodnji preglednici.

**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.

Table 2	Preglednica 2
Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behaviour	Rezultati multivariatnih logističnih regresijskih analiz, ki kažejo povezavo med kronično bolečino in uživanjem alkohola
%	%
OR <sup>a</sup>	Celotni delež odziva <sup>a</sup>
95% CI	95 % CI
n	n
<i>High alcohol intake<sup>b</sup></i>	<i>Velika zaužita količina alkohola<sup>b</sup></i>

Total	Skupaj
Chronic pain and using opioids	Kronična bolečina in uporaba opioidov
Chronic pain and not using opioids	Kronična bolečina brez uporabe opioidov
No chronic pain	Brez kronične bolečine
<i>Binge drink at least once a month<sup>c</sup></i>	<i>Popivanje najmanj enkrat mesečno<sup>c</sup></i>
Total	Skupaj
Chronic pain and using opioids	Kronična bolečina in uporaba opioidov
Chronic pain and not using opioids	Kronična bolečina brez uporabe opioidov
No chronic pain	Brez kronične bolečine
<i>Consume alcohol less than once a month</i>	<i>Uživanje alkohola manj kot enkrat mesečno</i>
Total	Skupaj
Chronic pain and using opioids	Kronična bolečina in uporaba opioidov
Chronic pain and not using opioids	Kronična bolečina brez uporabe opioidov
No chronic pain	Brez kronične bolečine
<sup>a</sup> Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.	<sup>a</sup> Prilagojeno glede na spol, starost ter združeno šolsko in poklicno izobraževanje.
<sup>b</sup> Weekly intake: men, > 21 drinks; women > 14 drinks.	<sup>b</sup> Tedenska zaužita količina: moški > 21 enot; ženske > 14 enot alkohola.
<sup>c</sup> Five drinks or more on one occasion.	<sup>c</sup> Pet enot alkohola ali več ob eni priložnosti.

Bolniki, ki se zdravijo z opiodi, navadno uživajo manj alkohola kot bolniki, ki opioidov sploh ne jemljejo. Vendar pa velik delež bolnikov s kronično bolečino, ki jemljejo opioide, še vedno poroča o visokem vnosu alkohola (10,8 odstotka) in popivanju najmanj enkrat mesečno (22,3 odstotka) kljub obstoječim opozorilom.

#### 4. Ocena koristi in tveganj

CHMP je ob upoštevanju vseh podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zaključil:

- ne glede na formulacijo se lahko pojavi farmakodinamična interakcija med opioidnimi zdravili in alkoholom,
- poleg tega na profil raztapljanja zdravila Ethirfin bistveno vpliva prisotnost alkohola, ki povzroči nenadzorovano hitro sprostitve večine zdravilne učinkovine, zato je za zdravilo značilna močna interakcija z alkoholom s potencialno pomembnimi kliničnimi učinki (npr. depresija dihanja in smrt),
- na podlagi objavljene literature velik delež populacije bolnikov, ki uporabljajo ta zdravila, ne preneha z uživanjem alkohola kljub obstoječim opozorilom in kontraindikacijam, in da zato obstoječi ukrepi za zmanjševanje tveganja zadeve ne obravnavajo v zadostni meri,
- Odbor tudi meni, da nadaljnji ukrepi za zmanjševanje tveganja ne bi ustrezno obravnavali zadeve,
- Odbor je zato menil, da so bolniki ob sočasnem uživanju alkohola in jemanju zgoraj navedenih zdravil izpostavljeni bistveno večjemu tveganju pojava resnih neželenih reakcij, kot sta depresija dihanja in smrt, in zaključil, da pri normalnih pogojih uporabe razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo ni pozitivno.

CHMP je zato priporočil nepodaljšanje dovoljenja za promet v skladu s členom 24(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

### ***Podlaga za nepodaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom***

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek iz člena 29(4) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravilo Ethirfin in povezana imena,
- Odbor je preučil vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom,
- Odbor je ugotovil, da se lahko ne glede na formulacijo pojavi farmakodinamična interakcija med opioidnimi zdravili in alkoholom,
- Odbor je menil, da na profil raztapljanja zdravila Ethirfin in povezanih imen bistveno vpliva prisotnost alkohola, ki povzroči nenadzorovano hitro sprostitve večine zdravilne učinkovine, zato je za zdravilo značilna močna interakcija z alkoholom s potencialno pomembnimi kliničnimi učinki (npr. depresija dihanja in smrt),
- Odbor je na podlagi objavljene literature zaključil, da velik delež populacije bolnikov, ki uporabljajo ta zdravila, ne preneha z uživanjem alkohola kljub obstoječim opozorilom in kontraindikacijam ter da zato obstoječi ukrepi za zmanjševanje tveganja zadeve ne obravnavajo v zadostni meri,
- Odbor tudi meni, da nadaljnji ukrepi za zmanjševanje tveganja ne bi ustrezno obravnavali zadeve,
- Odbor je zato menil, da so bolniki ob sočasnem uživanju alkohola in jemanju zgoraj navedenih zdravil izpostavljeni bistveno večjemu tveganju pojava resnih neželenih reakcij, kot sta depresija dihanja in smrt, in zaključil, da pri normalnih pogojih uporabe razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo ni pozitivno.

CHMP je zato priporočil nepodaljšanje dovoljenja za promet v skladu s členom 24(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.