

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL EJ FÖRNYAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Ethirfin och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Ethypharm har, enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande, lämnat in en ansökan om förnyat godkännande av Ethirfin och associerade namn, 20 mg, 60 mg, 120 mg och 200 mg.

Ansökan lämnades in till referensmedlemsstaten Danmark och till de berörda medlemsstaterna Tyskland, Irland, Italien och Storbritannien.

Under utvärderingen väckte Tyskland och Storbritannien viktiga frågor om säkerhet, varför förfarandet hänsköts till samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel, CMD(h), i enlighet med artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse.

Eftersom ingen enighet nåddes under förfarandet i CMD(h) hänsköts förfarandet till Kommittén för humanläkemedel, CHMP.

Danmark hänsköt den 30 oktober 2009 ärendet till CHMP för skiljedom i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse. Tyskland och Storbritannien uttryckte farhågor om potentiellt allvarliga risker för folkhälsan eftersom detta läkemedel med modifierad frisättning har en upplösningsprofil som innebär att upp till 80 procent av det aktiva ämnet kan frisättas inom 30 minuter när det kommer i kontakt med 20-procentig alkohol.

CHMP beaktade frågan och antog i juli 2010 ett yttrande med rekommendationen att förnya godkännandet under villkor som bedömdes nödvändiga för en säker och effektiv användning av läkemedlet. På begäran av Europeiska kommissionen och med hänsyn till nytta/riskförhållandet samt kraven i artikel 24.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse, gjorde CHMP i september 2010 ytterligare en bedömning av den tidigare antagna rekommendationen för detta läkemedel.

2. Kvalitetsaspekter

Läkemedel med modifierad frisättning är komplicerade doseringsformer som skapats för att frisätta läkemedel på ett kontrollerat sätt i syfte att uppnå önskade effektivitets- och säkerhetsprofiler. Om systemet för modifierad frisättning påverkas av en yttre faktor eller substans (som t.ex. alkohol) kan emellertid en stor mängd av det aktiva ämnet frisättas inom en kort tidsperiod, vilket får det att likna omedelbar frisättning. Den här effekten kallas ”dose-dumping”.

Den förlängda frisättningen hos detta läkemedel åstadkoms genom ett filmöverdrag bestående av ett derivat av polymetakrylat som mjukgjorts med trietylcitrat (TEC) och till vilket tillsatts talk och vattenfri kolloidal kiseldioxid.

Polymetakrylat är en polymer som vid bearbetningen formar en sammanhängande film. Denna film fungerar som ett membran varigenom det aktiva ämnet kan diffundera, beroende på membranets genomsläpplighet. Polymetakrylatpreparatet är blandbart med vatten och etanol.

Trietylcitrat fungerar som mjukgörare. Det är vattenlösligt och blandbart med etanol.

För upprättandet av upplösningsprofilerna har enbart 200 mg-kapseln använts. Denna styrka anses vara representativ för de övriga (20, 60 och 120 mg) eftersom alla styrkor är dosproportionerliga och tillverkade med samma mikrogranulat. Upplösningen testades med rutinmetod dvs. omrörningsapparat med 100 varv per minut i 1 000 ml medium. Upplösningsmedium var vatten blandat med 5, 10 och 20 procent etanol i enlighet med den rekommendation som utfärdats av EMA:s arbetsgrupp för kvalitetsfrågor (QWP) i ett dokument med frågor och svar avseende behovet av studier *in vitro* av

upplösning tillsammans med alkohol för orala produkter med modifierad frisättning inklusive opioida läkemedel (Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products). Upplösningen bedömdes under 8 timmar. Det visade sig att upplösningshastigheten ökade med etanolkoncentrationen i upplösningsmediet. Resultat som avvek från normerna uppmättes efter 15 minuter vid 20 procent alkohol, efter 30 minuter vid 10 procent alkohol och efter 2 timmar vid 5 procent alkohol.

Resultaten från upplösningstestet visar att sammansättningen ligger inom de gränsvärden som fastställts i europeiska farmakopén för läkemedel med omedelbar frisättning (minst 75 procent av den aktiva substansen frisatt inom 45 minuter) och därför genomgår allvarliga förändringar som leder till en okontrollerad snabb frisättning av merparten av den aktiva substansen.

3. *Kliniska aspekter*

Inga studier *in vivo* för att undersöka vilken inverkan alkohol har på absorptionen av läkemedlet har genomförts.

Inga biverkningar av Ethirfin och associerade namn har rapporterats, som skulle kunna kopplas till samtidigt alkoholintag.

Det finns redan en specifik kontraindikation för läkemedlet vid samtidigt intag av alkohol. Alkoholkonsumtion är emellertid vanlig bland patienter med kronisk smärta eftersom den minskar smärtuppfattningen. I den vetenskapliga litteraturen beskrivs alkoholintag som en handlingsstrategi mot den stress som förknippas med smärta.

Detta kan förvärras ytterligare av att många patienter med kronisk smärta även lider av depression. Samtidig depression och smärta har en mycket större påverkan än respektive sjukdom för sig, och hos patienter med smärta förknippas depression med fler smärtpunkter, större smärtintensitet, längre smärtvaraktighet och ökad sannolikhet för dåligt behandlingssvar (Bair, J m.fl., Psychosom Med. 2008 oktober, 70(8): 890-897).

Brennan m.fl. undersökte sambandet mellan smärta och alkoholintag i en grupp omfattande 401 äldre personer med olika typ av alkoholanvändning (Brennan, Addiction. 2005, 100(6): 777-86). Studien omfattade personer med såväl som utan alkoholproblem. Båda grupperna angav att de använde alkohol för att lindra smärtan, dock i mindre utsträckning i den sistnämnda gruppen (se diagram 1). Smärtnivån vid undersökningens start (baslinjen) var en viktig prediktiv faktor för alkoholanvändning under den 3-åriga uppföljningsperioden.

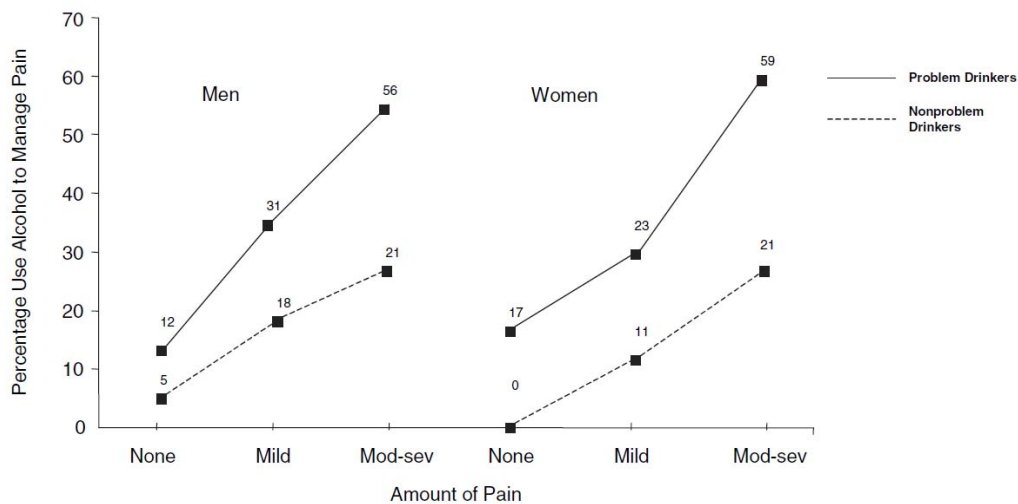


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Procentantal som använder alkohol för att lindra smärtan (0-70)

Smärtnivå

Män

Ingen Mild Måttlig/Svår

Kvinnor

Ingen Mild Måttlig/Svår

Har alkoholproblem

Har inga alkoholproblem

Diagram 1 Användning av alkohol som smärtlindring hos personer med och utan alkoholproblem

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

Man skulle kunna anta att patienterna skulle använda mindre alkohol som självmedicinering när de får tillräcklig behandling med smärtstillande läkemedel som t.ex. opioider. Resultaten av en nyligen publicerad dansk hälsoundersökning (Ekholm m.fl. Eur J Pain 2009, 13: 606-12) visar dock ett annat beteendemönster. I denna studie intervjuades patienterna om hur många gånger de hade konsumerat alkohol under den senaste veckan och hur ofta de hade druckit för att bli berusade den senaste månaden (5 292 tillfrågade). Ungefär 20 procent av de tillfrågade rapporterade sig ha kronisk smärta (> 6 månader). Sambandet mellan kronisk smärta och alkoholanvändning sammanfattas i nedanstående tabell.

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.

Tabell 2

Resultat från multivariata logistiska regressionsanalyser som visar förhållandet mellan kronisk smärta och alkoholbeteende

Högt alkoholintag

Totalt

Kronisk smärta och använder opioider

Kronisk smärta och använder inte opioider

Ingen kronisk smärta

Berusningsdricker minst en gång i månaden

Totalt

Kronisk smärta och använder opioider

Kronisk smärta och använder inte opioider

Ingen kronisk smärta

Dricker alkohol mer sällan än en gång i månaden

Totalt

Kronisk smärta och använder opioider

Kronisk smärta och använder inte opioider

Ingen kronisk smärta

^a Justerat för kön, ålder och kombinerad skol- och yrkesutbildning

^b Veckointag: Män >21 drinkar, kvinnor >14 drinkar

^c Fem drinkar eller fler vid ett tillfälle

Patienter som behandlas med opioider tenderar att dricka mindre alkohol än patienter som aldrig använder opioider. Trots detta uppger en stor andel av patienterna med kronisk smärta och

opioidanvändning ett högt alkoholintag (10,8 procent) och berusningsdrickande minst en gång i månaden (22,3 procent) trots de existerande varningarna.

4. *Bedömning av nytta/riskförhållandet*

Efter att ha tagit del av de data som innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahållit kom CHMP fram till följande:

- En farmakodynamisk interaktion mellan opioider och alkohol kan inträffa oberoende av sammansättningen.
- Upplösningprofilen för Ethirfin påverkas i hög grad av förekomsten av alkohol, som leder till en okontrollerad snabb frisättning av merparten av den aktiva substansen. Läkemedlet uppvisar därmed en uttalad interaktion med alkohol med potentiellt allvarliga kliniska konsekvenser (t.ex. andningsdepression och död).
- En stor andel av den patientpopulation som använder dessa läkemedel avstår enligt den vetenskapliga litteraturen inte från alkoholkonsumtion trots existerande varningar och kontraindikationer. De befintliga riskminimeringsåtgärderna undanröjer därför inte farhågorna i tillräcklig grad.
- Kommittén anser dessutom att ytterligare riskminimeringsåtgärder inte skulle undanröja farhågorna i tillräcklig grad.
- Kommittén anser därför att patienter som får ovanstående läkemedel och samtidigt intar alkohol löper en mycket större risk att utveckla allvarliga biverkningar som t.ex. andningsdepression och död, och hävdar att nytta/riskbalansen för detta läkemedel inte är positiv under normala användningsbetingelser.

CHMP rekommenderade därför att godkännandet för försäljning inte förnyas i enlighet med artikel 24.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse.

Skäl till ej förnyat godkännande för försäljning

CHMP rekommenderade att godkännandet för försäljning inte ska förnyas i enlighet med artikel 24.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse, med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, för Ethirfin och associerade namn.
- Kommittén beaktade all data som innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahållit.
- Kommittén konstaterade att en farmakodynamisk interaktion mellan opioider och alkohol kan inträffa oberoende av sammansättningen.
- Kommittén beaktade att upplösningsprofilen för Ethirfin och associerade namn i hög grad påverkas av förekomsten av alkohol, som leder till en okontrollerad snabb frisättning av merparten av den aktiva substansen. Därför uppvisar läkemedlet en uttalad interaktion med alkohol med potentiellt allvarliga kliniska konsekvenser (t.ex. andningsdepression och död).
- Kommittén beaktade, med hänsyn till den vetenskapliga litteraturen, att en stor andel av den patientpopulation som använder dessa läkemedel inte avstår från alkoholkonsumtion trots existerande varningar och kontraindikationer, och att de befintliga riskminimeringsåtgärderna därför inte i tillräcklig grad undanröjer farhågorna.
- Kommittén anser dessutom att ytterligare riskminimeringsåtgärder inte skulle undanröja farhågorna i tillräcklig grad.
- Kommittén ansåg därför att patienter som intar ovanstående läkemedel med samtidigt intag av alkohol löper en mycket större risk att utveckla allvarliga biverkningar som t.ex. andningsdepression och död, och menar att nytta/riskbalansen för detta läkemedel inte är positiv under normala användningsbetingelser.