

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Научни заключения и основания за спиране/изменение на Кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковките и листовките, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за перорални опиоидни продукти с изменено освобождаване, намиращи се на ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката (силна постоянна болка, резистентна на досегашното лечение) (вж. Приложение I)

1. Въведение

На 18 септември 2009 г. Европейската комисия започва сезиране съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

В контекста на процедурите за разрешение за употреба на продукти, съдържащи оксикодон, са повдигнати въпроси по отношение на възможни разлики в показателите за безопасност при взаимодействие с алкохол на оригиналния и генеричните продукти. Европейската комисия иска от CHMP да определи дали е необходимо да се предприемат специфични мерки за справяне с последствията от взаимодействието между перорални силни опиоидни продукти с изменено освобождаване и алкохол.

Поради това Европейската комисия изисква от CHMP да даде своето становище дали да се запазят, изменят, временно прекратят или отменят разрешенията за употреба за разрешените лекарствени продукти с изменено освобождаване на ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката (силна постоянна болка, резистентна на досегашното лечение) (съдържащи морфин, оксикодон, фентанил и хидроморфон).

Лекарствените продукти с изменено освобождаване са форми със сложно дозиране, изработени така, че да отделят по контролиран начин лекарствата, с цел постигане на желаните показатели за ефективност и безопасност. Ако обаче системата за изменено освобождаване бъде повлияна от външен фактор или субстанция (като алкохол), е възможно голямо количество от активното вещество да бъде отделено за кратък период от време, така че да наподобява форма с незабавно освобождаване на дозата. Този ефект е познат като „дозов дъмпинг“.

С оглед на това да се оцени възможността за дозов дъмпинг за всеки продукт от ПРУ, за продукти на ниво III по скалата на СЗО за лечение на силна болка, е изискано да се подадат данни за техните продукти. Ниво III по скалата на СЗО включва фентанил, хидроморфон, морфин и оксикодон, въпреки че понастоящем в ЕС не са регистрирани перорални продукти с изменено освобождаване, съдържащи фентанил, тъй като поради изявен ефект на „първо преминаване“ пероралното приложение на фентанил не е приложимо.

2. Въпроси, свързани с качеството

Подадени са данни за разтваряне за две различни системи с контролирано освобождаване на хидроморфон, четири различни системи за контролирано освобождаване на оксикодон и седем различни системи за контролирано освобождаване, съдържащи морфин.

От тестваните продукти, за петдесет процента от формите е открито, че се повлияват от разтвори на алкохол в *in vitro* условия. Ефектът на алкохола върху скоростта на разтваряне в повечето случаи е слаб, освен за една форма, съдържаща морфин (капсули морфин за приложение веднъж дневно). Формата, съдържаща морфин с полиметакрилат-триетилцитратна обвивка, като механизъм за изменено освобождаване, е идентифицирана като продукт, при който може да има дозов дъмпинг при прием заедно с алкохол. *In vitro* данните показват освобождаване на 80 % от лекарството в рамките на 15 минути в 20 % алкохолен разтвор. Формата, създадена въз основа на полиметакрилат-триетилцитрат, е силно чувствителна към алкохол, като свойствата за изменено освобождаване се унищожават скоро след експозицията, което я прави подобна на форма с незабавно освобождаване.

Един продукт, съдържащ хидроморфон в система с удължено освобождаване, състояща се от амониев метакрилат съполимер тип Б (Eudragit RS), също се повлиява в значителна степен от високи концентрации на алкохол при *in vitro* разтваряне. Този продукт никога не е пускан в продажба.

Останалите системи не се повлияват в значителна степен от алкохол.

3. Клинични въпроси

За повечето от оценените продукти са подадени само *in vitro* данни. В ограничен брой случаи, ПРУ също така е предоставил резултати от *in vivo* проучвания и/или преглед на докладите за нежелани събития, които биха могли да имат връзка с едновременната употреба с алкохол.

In vivo проучвания, проведени с форма, съдържаща хидроморфон на базата на амониев метакрилат съполимер тип Б (Eudragit RS), потвърждават наличните *in vitro* данни, които предполагат, че алкохолът влияе върху формата.

Друго проучване, проведено с форма, съдържаща хидроморфон, базирана на целулозен ацетат 398-10 и Макрогол 3350, потвърждава заключенията от *in vitro* проучванията, че ефектът на алкохола върху ФК параметрите е доста ограничен.

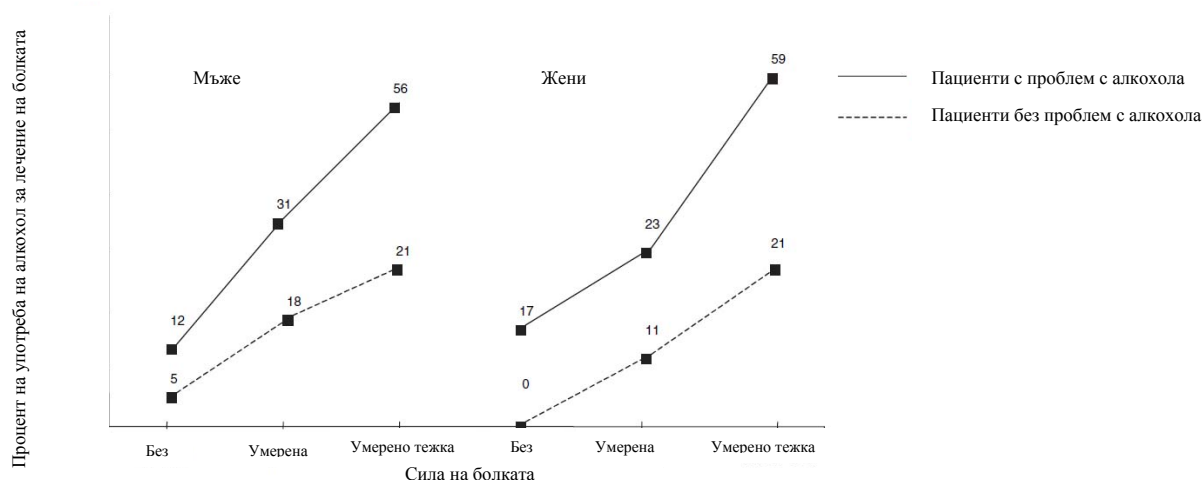
Резултатите от единственото проучване с продукт, съдържащ морфин (форма, съдържаща етилцелулоза N-50, метакрилова киселина съполимер тип С, полиетилен гликол 6000 и диетилфталат), показват, че относително високото количество на алкохол почти няма ефект *in vivo*.

Докладван е малък брой случаи на взаимодействие между алкохол и опиоидни продукти, повечето от докладите включват нарочно предозиране или злоупотреба в комбинация с други продукти, като някои са фатални. Като се имат предвид включените видове продукти и пациентската популация, е прието, че голяма част от случаите не са докладвани.

Употребата на алкохол е много честа сред пациенти, страдащи от хронична болка, поради факта, че той намалява усещането за болка. В научната литература приемът на алкохол е приет за механизъм за справяне със стреса, свързан с болката.

Това може да бъде допълнително утежнено от факта, че много пациенти, страдащи от хронична болка, имат и депресия. Едновременното наличие на депресия и болка има много по-голямо влияние от всяко от двете поотделно и при пациенти с болка, депресията е свързана с повече места на болезненост, по-силна и по-продължителна болка, и по-голяма вероятност за слабо повлияване от лечението (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 October; 70(8): 890-897).

Връзката между болката и приема на алкохол е оценена от Brennan et al в кохортно проучване на 401 пациенти в напреднала възраст с различно поведение по отношение приема на алкохол (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Включени са както пациенти без, така и пациенти с проблем с алкохола. Както пациенти със, така и такива без проблем с алкохола докладват употребата на алкохол за лечение на болката, въпреки че втората група го прави в по-малка степен (вж. Фигура 1). Болката в началото е значителен фактор за предвиждане на употребата на алкохол по времето на 3-годишния период на проследяване.



Фигура I Употреба на алкохол за лечение на болката сред пациенти със и без проблем с алкохола

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

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

Докато може да се каже, че пациентите може да приемат по-малко алкохол като самолечение, ако са лекувани с достатъчно аналгетици като опиоиди, резултатите от наскоро публикувано датско здравно изследване (Ekholm et al *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) разкрива различен модел на поведение. При това проучване пациентите са интервюирани за броя на приемите на алкохол в последната седмица и честотата на алкохолна злоупотреба в последния месец (5292 участници). Около 20 % от участниците докладват за хронична болка (>6 месеца). Връзката между хроничната болка и употребата на алкохол е обобщена в таблица по-долу.

Таблица 2

Резултати от анализи с многовариантна логистична регресия показват връзката между хроничната болка и приема на алкохол.

	%	OR ^a	95 % CI	n
Висок прием на алкохол^b				
Общо	14,2			5159
Хронична болка и прием на опиоиди	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Хронична болка без прием на опиоиди	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Без хронична болка	14,4	1		4097
Алкохолна злоупотреба поне веднъж в месеца^c				
Общо	48,8			5186
Хронична болка и прием на опиоиди	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Хронична болка без прием на опиоиди	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Без хронична болка	50,9	1		4113
Прием на алкохол по-малко от веднъж в месеца				
Общо	17,1			5178
Хронична болка и прием на опиоиди	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Хронична болка без прием на опиоиди	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Без хронична болка	15,6	1		4107

- ^a Коригирано по пол, възраст и комбинирано училищно и професионално обучение.
^b Седмичен прием: мъже, >21 пиетиета: жени, >14 пиетиета:
^b Пет пиетиета или повече в един случай

Пациентите, лекувани с опиоиди, имат склонност да приемат по-малко алкохол от пациентите, които въобще не приемат опиоиди. Въпреки това, значителен процент от пациентите с хронична болка, които приемат опиоиди, докладват висок прием на алкохол (10,8 %) и злоупотреба с алкохол поне веднъж в месеца (22,3 %), въпреки съществуващите предупреждения.

4. Съотношение полза/риск

Като се вземат предвид всички предадени данни, може да се заключи, че голямата част от опиоидните продукти с изменено освобождаване в Европейския съюз не показват клинично значимо взаимодействие с алкохол.

Докато фармакодинамичното взаимодействие с алкохол може да се прояви независимо от формата, в повечето случаи фармакокинетичното взаимодействие няма да бъде клинично значимо, така че да оправдае действия извън предложената формулировка за информацията за продукта. Петдесет процента от оценените лекарствени форми се повлияват от алкохолни разтвори в *in vitro* условия, но в повечето случаи ефектът на алкохола върху скоростта на разтваряне е слаб.

Изключение е една лекарствена форма, съдържаща морфин, с **полиметакрилат-триетилцитратна** обвивка като механизъм за изменено освобождаване, за която може да се появи ефект на дозов дъмпинг при едновременен прием с алкохол. Показателите за разтворимост на този продукт (80 % разтворена субстанция в рамките на 15 минути в 20% алкохол) са над границата в Европейската фармакопея за продукти с обикновено освобождаване (NLT 75 % разтворено активно вещество в рамките на 45 минути). В допълнение, тъй като лекарственият продукт, основан на този механизъм на освобождаване, е показан за еднократно дневно приложение, съдържанието на морфин е високо и поради това рискът от нежелани събития след дозов дъмпинг е също по-висок.

При формата, съдържаща хидроморфон, с еднократно дневно приложение, която не се предлага на пазара в ЕС, също е наблюдавано значимо повлияване.

В светлината на съществуващите данни, включително публикуваните данни за приема на алкохол при пациенти, лекувани с опиоиди, Комитетът е на мнение, че сегашните предупреждения и противопоказания не са достатъчни, за да защитят пациентите от наблюдаваното значително взаимодействие на алкохол с лекарствената форма, съдържаща полиметакрилат-триетилцитрат. Комитетът също така е на мнение, че по-нататъшни мерки за минимизиране няма да разрешат в достатъчна степен този проблем.

Поради това, пациентите, приемащи тази форма, са изложени на значително по-висок риск от развитие на сериозни нежелани лекарствени реакции като потискане на дишането и смърт.

За всички други силни опиоидни продукти с изменено освобождаване за перорално приложение на европейския пазар (форми, които не съдържат полиметакрилат-триетилцитрат) не е открит значителен риск за дозов дъмпинг при прием в комбинация с алкохол. Въпреки това, при всички тези продукти може да възникне фармакодинамично взаимодействие и то трябва да бъде последователно споменато в продуктовата информация за всички продукти. Докато повечето продукти вече съдържат в КХП предупреждения и препратки към това взаимодействие, текстът трябва да бъде хармонизиран за осигуряване на еднакво ниво на информираност.

Оценката в рамките на тази процедура дава общ преглед на системите с изменено освобождаване, използвани в Европейския съюз, в опиоидните продукти за перорално приложение. Не всички ПРУ за перорални опиоидни продукти с изменено освобождаване, намиращи се на Ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката на европейския пазар, подават данни и съответно не може да се гарантира, че всички продукти, одобрени в ЕС, са били оценени. Националните компетентни органи съответно трябва да определят, въз основа на механизма за изменено освобождаване на продуктите, одобрени в техните държави-членки, подходящите действия, които трябва да се вземат за отделните продукти.

5. Процедура по преразглеждане

След становището на CHMP от 22 юли 2010 г. един ПРУ представя подробни основания за неговото преразглеждане.

ПРУ изразява мнението, че:

1. CHMP не е разгледал въпроса за допълнителния риск за пациентите, породен от форми с изменено освобождаване на опиоиди, които са по-уязвими към алкохол в сравнение с референтния продукт, като същевременно не предоставят допълнителна полза на пациента.
2. В становището Комитетът не е взел предвид изразеното по-рано мнение на собствените си работни групи, а именно работната група по ефикасността (EWP) и работната група по качеството (QWP), което е било поискано от Координационната група за взаимно признаване и децентрализирана процедура - продукти за хуманна употреба (CMD(h)), нито предоставя никакви основателни причини за неговото омаловажаване.
3. Заклученията на CHMP не са обосновани. На първо място, становището не предоставя никаква информация относно критериите за приемане, които трябва да се прилагат по отношение на клиничната значимост на фармакокинетичните взаимодействия с алкохол. На второ място, подходът на CHMP относно взаимодействието с алкохол е в противоречие с подхода на Комитета относно взаимодействието с храна.
4. Становището не е достатъчно добре обосновано. По-специално, направени са предположения за поведението на някои форми единствено въз основа на помощните вещества, в това отношение CHMP не е взел предвид доказателствата, предоставени при устното изслушване на 23 юни 2010 г., че такива предположения са погрешни.

Във връзка с искането от страна на ПРУ, CHMP свиква среща на Ad-Hoc експертна група, включително експерти по технологиите/науката за формулирането, фармакокинетиката и клиничната/медицинската практика, за да отговорят на консултативна основа на конкретни въпроси във връзка с основанията за преразглеждане.

При оценката на конкретните основания за преразглеждане, предоставени от ПРУ, докладите за оценка на докладчиците, заключенията от срещата на Ad-Hoc експертната група заедно с изразените опасения на ПРУ относно заключенията на срещата на Ad-Hoc експертната група и цялата информация, предоставена по време на процедурата по сезиране, CHMP обсъжда всяко едно от представените съображения:

- 1. CHMP не е разгледал въпроса за допълнителния риск за пациентите, породен от форми с изменено освобождаване на опиоиди, които са по-уязвими към алкохол в сравнение с референтния продукт, като същевременно не предоставят допълнителна полза на пациента.**

Въпросът за допълнителния риск за пациентите е разгледан от CHMP в първоначалното му становище и като следствие е приета препоръка за спиране и преформулиране на формите, при които взаимодействието е от такава величина, че продуктите по същество приличат на форми с незабавно освобождаване (докато съдържат доза опиоид, подходяща за форма с изменено освобождаване). В този контекст фактът, че продуктът е предназначен за употреба веднъж или два пъти дневно, може да е от значение, като се има предвид, че по-високата доза обикновено се съдържа във форми за приложение веднъж дневно.

В допълнение, CHMP постига съгласие относно включването на фармакодинамично предупреждение за всички други продукти на европейския пазар. Това е обосновано на базата на факта, че фармакодинамично взаимодействие между опиоидни продукти и алкохол може да се появи независимо от формата. Комитетът също така обсъжда възможността за въвеждането на фармакокинетично предупреждение в онези случаи, когато може да има съмнение за някаква степен на допълнителна форма на взаимодействие. В тази връзка се отбелязва, че *in vitro* - *in vivo* корелацията в повечето случаи е неясна и поради това не би било уместно да се предполага фармакокинетично взаимодействие. Това е ясно показано от съществуващите данни за един конкретен продукт, при който *in vitro* взаимодействието е значително, но фармакокинетичните параметри не се различават съществено между индивидите, приемащи продукта с вода или с

алкохол (етилцелулоза N-50, съполимер на метакрилова киселина тип C, полиетиленгликол 6000 и продукта диетил фталат).

Комитетът също така подлага на съмнение доколко полезно е за предписващите лекари и пациентите фармакокинетичното предупреждение в информацията за продукта, което се отнася до *in vitro* данните. Като се има предвид, че предложеното фармакодинамично предупреждение вече съветва да не се употреба едновременно с алкохол, имайки предвид ограниченията на *in vitro* данните и трудностите при тълкуването му от предписващите лекари, мнозинството от Комитета е на мнение, че добавянето на предупреждение за фармакокинетично взаимодействие на базата на описание на *in vitro* данните не би помогнало за изясняване на съобщението до пациентите и предписващите лекари по отношение на необходимостта да се избягва едновременна употреба с алкохол.

2. В становището Комитетът не е взел предвид изразеното по-рано мнение на собствените си работни групи, а именно работната група по ефикасността и работната група по качеството, което е било поискано от Координационната група за взаимно признаване и децентрализирана процедура - продукти за хуманна употреба, нито предоставя някакви основателни причини за неговото омаловажаване.

При приемане на становището си по тази процедура на 22 юли 2010 г. CHMP е напълно наясно с позициите на различните работни групи. Мнението на работната група по качеството е при възможност формите да бъдат разработени така, че физико-химичната несъвместимост с алкохол да се избягва. Когато това не е възможно, работната група по качеството препоръчва включването на разграничителен текст в информацията за продукта. Въпросът за това кое може да се счита за клинично значимо взаимодействие с алкохола е оставен за разглеждане на работната група по ефикасността. Мнението на работната група по ефикасността е да се обмислят най-лошите сценарии, включително време на престой в стомаха от 1-2 до няколко часа и потенциална експозиция на високи концентрации на алкохол. В резултат на това, когато се наблюдава ускорено освобождаване на лекарството, препоръката на работната група по ефикасността е да бъдат обмислени предупреждения на опаковката и стратегии за управление на риска.

В своите подробни основания за преразглеждане ПРУ се позовава на статистически анализ, като потвърждава различните видове поведение в присъствие на алкохол за генеричния и оригиналния продукт. Този аспект е извън обхвата на настоящата процедура и не предоставя никаква полезна информация по разглеждания въпрос. При този преглед много по-важно от потвърждението, че генеричният и оригиналният продукт са биоеквивалентни, е да се прецени дали наблюдаваният *in vitro* ефект представлява неприемлив риск за пациентите.

В своята оценка Комитетът взема предвид данни, предоставени за различните времеви точки. Важно взаимодействие вследствие употребата на алкохол с течение на времето става все по-малко вероятно поради ефекта на разреждане от стомашната секреция и слюнката, както и изпразването на стомаха. Това се потвърждава и от измерванията на стомашно-дуоденалните нива на етанола след консумация на алкохол при здрави доброволци. Концентрациите на стомашния етанол спадат бързо след консумацията на алкохол, със 70 % за 10 мин. (Levitt и съавт., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). С храна, изпразването на стомаха от алкохола се забавя, но все още е значително (50-60% за 1 час, Levitt, 1997 и Cortot и съавт., *Digestive Diseases and Sciences* 1986 г.; 31:343-48).

3. Заключениета на CHMP не са обосновани. На първо място, становището не предоставя никаква информация относно критериите за приемане, които трябва да се прилагат по отношение на клиничната значимост на фармакокинетичните взаимодействия с алкохол. На второ място, подходът на CHMP относно взаимодействието с алкохол е в противоречие с подхода на Комитета относно взаимодействието с храна.

Становището не предоставя информация относно критериите за приемане, които трябва да се прилагат по отношение на клиничната значимост на фармакокинетичните взаимодействия, тъй като в момента няма стандартни критерии за приемане, които да се прилагат в този контекст.

В допълнение към това, в момента за повечето продукти *in vitro* – *in vivo* корелацията е

съмнителна. От горното следва, че данните, предоставени за *in vitro* ефектите на алкохола върху показателите за разтворимост на тези продукти, не са непременно надежден предиктор на *in vivo* поведението и поради това препоръки като временно прекратяване и преформулиране на продуктите трябва да се приемат за продукти, за които *in vitro* взаимодействието е от такава величина, че продуктите се считат като представляващи сериозен риск за пациентите.

В своите подробни основания за преразглеждане, ПРУ се позовава на конкурентен продукт, при който освобождаването на оксикодон се ускорява в присъствието на алкохол, като пример за потенциално клинично значимо взаимодействие. Според данните за конкурентния продукт, представени от изискващия преразглеждане ПРУ, този продукт започва да проявява ускорено освобождаване на активното вещество след около 30 мин. експозиция на алкохол и се твърди, че се освобождава 76,5 % от оксикодон дозата в рамките на един час от експозиция на концентрации на алкохол от около 24 %. За продукт с такъв показател на разтворимост не може да се смята, че се държи като форма на незабавно освобождаване.

Подобно изследване на разтворимостта от 2007 г. обаче показва, че на 60 минути скоростта на разтворимост на референтния продукт (считан от ПРУ за безопасен продукт) при липсата на алкохол е в действителност по-висока от скоростта на разтворимост на конкурентния продукт, представена при експозиция на 20 % алкохол.

Отбелязано е, че в представените от ПРУ данни за този конкурентен продукт най-изразеният ефект на алкохола не е при най-високата изследвана концентрация на алкохола (40 %), а между 28 % -32 %. Това допълнително илюстрира ограниченията на представените данни.

От всички гореспоменати съображения, включително ограниченията на наличните данни и настоящото състояние на научното познание, следва, че общите препоръки за критериите за приемане, които трябва да се прилагат във връзка с клиничната значимост на фармакокинетичните взаимодействия с алкохол, не могат да се определят от Комитета по това време.

ПРУ допълнително разглежда в своите основания за преразглеждане, че становището на CHMP е непоследователно в подхода си по отношение на взаимодействията с алкохола в сравнение с храните.

Добре известно е, че храната може да има ефект върху фармакокинетичните параметри на лекарствените продукти. В тази връзка е важно да се отбележи, че последиците от взаимодействията, свързани с храната, се измерват *in vivo* и следователно данните за ефекта на храните отразява възможно най-точно реалната степен на взаимодействието. Взаимодействията, свързани с храните, са взети под внимание и отразени в Кратката характеристика на продукта и листовката в интерес на пациентите и предписващите лекари.

За алкохола по-голямата част от наличните данни се отнася само до *in vitro* изпитване и следователно не може да се приеме, поради по-рано обяснени причини, че ще бъде пряко възпроизведен *in vivo*. Като се има предвид, че предложеното фармакодинамично предупреждение вече съветва да не се употреба едновременно с алкохол, имайки предвид също ограниченията на *in vitro* данните и трудностите при тълкуването му от предписващите лекари, мнозинството от Комитета е на мнение, че добавянето на предупреждение за фармакокинетично взаимодействие на базата на описание на *in vitro* данните не би било от полза за яснотата на съобщението до пациентите и предписващите лекари по отношение на необходимостта да се избягва едновременната употреба с алкохол.

Поради това изводът е, че подходът не е в противоречие, първо, тъй като в случая на алкохола винаги ще съществува препоръка за неприемане на продукта с алкохол независимо от формата. Второ, тъй като за разлика от алкохола, информацията в КХП за взаимодействията с храна ще се отрази в *in vivo* проучванията и следователно има ясна добавена стойност за предписващия лекар и пациента.

4. Становището не е достатъчно добре обосновано. По-специално, направени са предположения за поведението на някои форми единствено въз основа на помощните вещества, в това отношение СНМР не е взел предвид доказателствата, предоставени при устното изслушване на 23 юни 2010 г., че такива предположения са погрешни.

Очакваното увеличение на скоростта на разтворимост, наблюдавано за продукти с изменено освобождаване, е резултат от променената система за освобождаване, оказваща се нестабилна при наличие на алкохол. Това ще бъде свързано с особеностите на всяка форма, а именно физическите характеристики на помощните вещества и на производствения процес. Все пак е ясно, че в случаите, в които се наблюдава най-висока степен на *in vitro* взаимодействие, високата разтворимост в алкохол на помощните вещества предоставя ясно обяснение за наблюдението.

В своите основания за преразглеждане ПРУ споменава статия на Smith и съавт. (*In vitro* разтворимост на таблетки с изменено освобождаване за перорална употреба и капсули в среди, съдържащи етанол, *International Journal of Pharmaceutics* 398 (2010) 93-96), за да покаже, че без оценка на данните не трябва да се приема, че формите са незасегнати от алкохола.

В своето първоначално становище СНМР не е стигнал до заключението, че анализираните форми са незасегнати от алкохола. В становището ясно е посочено, че 50 % от формите се оказват засегнати от алкохола *in vitro*. Въпросът в процес на обсъждане е, обаче, дали степента на взаимодействие е такава, че да може да се предполага наличие на клинична значимост, както и дали представлява значителен риск за пациента.

Трябва да се отбележи, че макар авторите на посочената по-горе статия да продължават да твърдят, че *„in vitro разтворимостта може да представи доказателство по отношение на устойчивостта на лекарствените форми на погълнатия алкохол“*, не се издават препоръки за конкретни продукти, като се има предвид, че *„... са необходими по-нататъшни изследвания за разбиране на връзката между лекарствената форма, дозовата форма, конфигурацията и освобождаването на лекарството в присъствието на етанол.“*

СНМР, като оценява всички подробни основания за преразглеждане и аргументацията, представена от ПРУ, и като взема предвид мненията на докладчиците, научното обсъждане в рамките на Комитета и заключенията на Ad-Hoc експертната група, както и повдигнатите от ПРУ опасения в това отношение, стига до заключението, че продукти с полиметакрилат-триетилцитратна обвивка са вредни при нормални условия на употреба и че за останалите продукти информацията за продукта следва да бъде изменена, за да включва предупреждение и препоръка за избягване на едновременното приложение с алкохол. Поради това Комитетът е на мнение, че становището от 22 юли 2010 г. трябва да се запази.

Основания за изменение на Кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковките и листовките

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид процедурата съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за пероралните опиоидни продукти с изменено освобождаване, намиращи се на ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката (силна постоянна болка, резистентна на досегашното лечение), на пазара на ЕС,
- Комитетът взема предвид всички налични данни, подадени от ПРУ,
- Комитетът взема предвид, че фармакодинамично взаимодействие между опиоидни продукти и алкохол може да възникне независимо от формата,
- Комитетът взема предвид, че въз основа на публикуваната литература, значителен процент от популацията на пациентите, които използват тези продукти, не се въздържа от употреба на алкохол, независимо от съществуващите предупреждения и противопоказания,
- Комитетът взема предвид, че продуктите без полиметакрилат-триетилцитратна обвивка като механизъм за изменено освобождаване не предполагат значително взаимодействие с алкохол, което да е прието за вредно при нормални условия на употреба,
- Комитетът взема предвид, че поради това, че може да възникне фармакодинамично взаимодействие с алкохол, продуктовата информация за по-горе споменатите продукти трябва да опише по ясен и хармонизиран начин фармакодинамичното взаимодействие между опиоидните продукти и алкохола,

Поради това Комитетът препоръчва изменение на разрешението за употреба, за което засегнатите точки от Кратката характеристика на продукта и листовката са изложени в Приложение III.

Тъй като не всички лекарствени продукти са засегнати от този преглед на предоставените данни, националните компетентни органи трябва да гарантират, въз основа на механизма за изменено освобождаване на продуктите, одобрени във всяка държава-членка, че са взети подходящи мерки за отделните продукти.

Основания за временно прекратяване на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид процедурата съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за пероралните опиоидни продукти с изменено освобождаване, намиращи се на ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката (силна постоянна болка, резистентна на досегашното лечение),
- Комитетът взема предвид всички налични данни, подадени от ПРУ,
- Комитетът отбелязва, че може да се получи фармакодинамично взаимодействие между опиоидните продукти и алкохол без значение от лекарствената форма,
- В допълнение, Комитетът смята, че показателите за разтворимост за продукти, съдържащи полиметакрилат-триетилцитратна обвивка, като механизъм за изменено освобождаване, е значително повлиян от наличието на алкохол, което води до неконтролирано бързо освобождаване на голямата част от активното вещество, и поради това продуктът проявява значително взаимодействие с алкохол с потенциално значими клинични ефекти (напр. потискане на дишането и смърт),
- Комитетът, въз основа на публикуваната литература, смята, че значителен процент от пациентите, приемащи тези продукти, не спират приема на алкохол, въпреки съществуващите предупреждения и противопоказания, и поради това наличните мерки за минимизиране на риска не разрешават в достатъчна степен този проблем,
- Комитетът също така е на мнение, че по-нататъшни мерки за минимизиране на риска няма да разрешат в достатъчна степен този проблем,
- Поради това, Комитетът смята, че пациентите, изложени на по-горе споменатите продукти и едновременен прием на алкохол, са със значително по-висок риск от развитие на тежки нежелани реакции, като потискане на дишането и смърт,
- Комитетът е на мнение, че пероралните опиоидни продукти с изменено освобождаване на ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката, съдържащи полиметакрилат-триетилцитратна обвивка като механизъм за изменено освобождаване, са опасни в нормалните условия за употреба в съответствие с член 116 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

Впоследствие, CHMP е препоръчал временното прекратяване на разрешението за употреба за пероралните опиоидни продукти с изменено освобождаване на ниво III по скалата на СЗО за лечение на болката, съдържащи полиметакрилат-триетилцитратна обвивка като механизъм за изменено освобождаване (вж. Приложение I).

За да се отмени временното прекратяване, Притежателите на разрешението за употреба трябва да предоставят доказателства, че формата на продукта е променена, че той показва приемливи показатели за освобождаване със същите показатели за качество, безопасност и ефективност като сега разрешената лекарствена форма, но без клинично значимото взаимодействие с алкохол. Новата лекарствена форма трябва да бъде одобрена от националните компетентни органи на засегнатите държави-членки (вж. Приложение IV).