

PŘÍLOHA II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení / potřebných úprav souhrnů údajů o přípravku, příbalových informací a označení na obalu předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení perorálních opioidových přípravků s řízeným uvolňováním stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti (intenzivní přetrvávající bolest rezistentní k předchozím léčivým přípravkům) (viz příloha I)

1. Úvod

Dne 18. září 2009 Evropská komise iniciovala předložení záležitosti k posouzení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění.

V souvislosti s postupy udělování rozhodnutí o registraci u přípravků obsahujících oxykodon byly uvedeny možné změny bezpečnostního profilu referenčního přípravku a generických přípravků týkající se interakcí s alkoholem. Výbor CHMP byl poté Evropskou komisí požádán, aby zjistil, zda je nutné zavést zvláštní opatření k řešení následků interakce mezi silnými perorálními opioidovými přípravky s řízeným uvolňováním a alkoholem.

Evropská komise proto požádala výbor CHMP, aby poskytl své stanovisko k tomu, zda rozhodnutí o registraci pro registrované perorální léčivé přípravky s řízeným uvolňováním (obsahující morfin, oxykodon, fentanyl a hydromorfon) stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti (intenzivní přetrvávající bolest rezistentní k předchozím léčivým přípravkům) má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Přípravky s řízeným uvolňováním jsou komplexní lékové formy vyvinuté tak, aby uvolňovaly léčivé látky kontrolovaným způsobem, čímž se dosáhne požadované účinnosti a bezpečnosti přípravku. Pokud je však systém řízeného uvolňování ovlivněn vnějším faktorem nebo látkou (např. alkoholem), je možné, že v krátkém časovém úseku uvolní velké množství léčivé látky, a blíží se tak lékové formě s okamžitým uvolňováním. Tento účinek je znám jako „dose-dumping“.

Aby se u každého přípravku vyhodnotila možnost nekontrolovaného uvolnění léčivé látky (dose-dumping), byli držitelé rozhodnutí o registraci přípravků stupně III stupnice pro léčbu závažné bolesti Světové zdravotnické organizace (WHO) požádáni o předložení údajů o jejich přípravcích. Stupeň III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) zahrnuje fentanyl, hydromorfon, morfin, a oxykodon, nicméně v současné době nejsou v EU registrované žádné perorální přípravky s řízeným uvolňováním obsahující fentanyl, neboť vzhledem k výraznému efektu prvního průchodu není perorální podávání fentanylu možné.

2. Otázky kvality

Byly předloženy údaje o rozpustnosti u dvou různých systémech řízeného uvolňování hydromorfinu, čtyř různých systémů řízeného uvolňování oxykodonu a sedmi různých systémů řízeného uvolňování obsahujících morfin.

Z testovaných přípravků bylo padesát procent lékových forem *in vitro* ovlivněno roztoky alkoholu. Vliv alkoholu na rychlost rozpouštění byl ve většině případů mírný, s výjimkou jedné lékové formy obsahující morfin (morfinové tobolky určené k užívání jednou denně). Tato léková forma morfinu s polymetakrylát-trietylcitrátovým potahem jakožto mechanismem řízeného uvolňování byla identifikována jako přípravek, u něhož může při současném užití s alkoholem dojít k nekontrolovanému uvolnění léčivé látky (dose-dumping). *In vitro* údaje ukázaly, že v 20% roztoku alkoholu se během 15 minut uvolní 80 % léčivé látky. Léková forma založená na polymetakrylát-trietylcitrátu je vysoce citlivá k alkoholu, její vlastnosti řízeného uvolňování jsou zničeny krátce po vystavení jeho účinkům, čímž se stává blízkou lékové formě s okamžitým uvolňováním.

Vysoké koncentrace alkoholu měly významný vliv také na *in vitro* rozpustnost přípravku obsahujícího hydromorfon a systému s prodlouženým uvolňováním obsahujícího kopolymer metakrylátu amonného typ B (Eudragit RS). Tento přípravek nebyl nikdy uveden na trh.

Ostatní systémy nebyly alkoholem významně ovlivněny.

3. Klinická hlediska

U většiny přípravků byly předloženy pouze údaje ze studií *in vitro*. V omezeném množství případů předložili držitelé rozhodnutí o registraci také výsledky ze studií *in vivo* a/nebo souhrn hlášených nežádoucích příhod, které by mohly souviset se současným požitím alkoholu.

Studie *in vivo* provedené s lékovou formou hydromorfonu založenou na kopolymeru metakrylátu amonného typ B (Eudragit RS) potvrdily údaje ze studií *in vitro*, které naznačovaly vliv alkoholu na tuto lékovou formu.

Další studie provedená s lékovou formou hydromorfonu založenou na acetátu celulózy 398-10 a s lékovou formou Macrogol 3350 potvrdily závěry studií *in vitro*, a sice že účinek současně podaného alkoholu na farmakokinetické parametry je omezený.

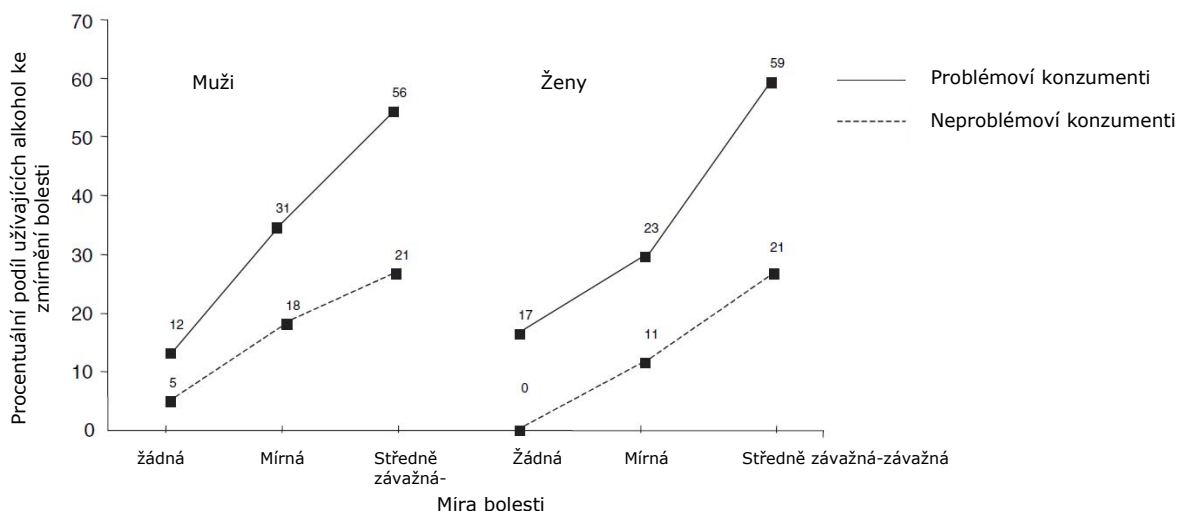
Výsledky jediné studie s morfinovým přípravkem (léková forma z etylcelulózy N-50, kopolymeru kyseliny metakrylové typu C, polyetylenglykolu 6000 a dietylftalátu) ukazují, že relativně vysoké množství alkoholu nemá v situaci *in vivo* téměř žádný efekt.

Byl hlášen nízký počet případů interakce mezi alkoholem a opioidovými přípravky, většina hlášení se týkala záměrného předávkování anebo zneužití spolu s dalšími přípravky, přičemž některé případy byly smrtelné. Vzhledem k typu přípravku a populaci pacientů, které se týká, bere se v úvahu také značný podíl nedostatečného hlášení.

Užívání alkoholu je u pacientů s chronickou bolestí běžné, neboť alkohol zmírňuje vnímání bolesti. Ve vědecké literatuře se o požívání alkoholu píše jako o strategii ke zvládnutí stresu spojeného s bolestí.

Toto může být dále zhoršeno tím, že mnoho pacientů s chronickou bolestí zároveň trpí depresí. Souběžná deprese a bolest mají mnohem větší vliv než samotné onemocnění, a u pacientů s bolestí je deprese spojená s větším počtem bolestivých míst, větší intenzitou bolesti, delším trváním bolesti a větší pravděpodobností chabé odezvy na léčbu (Bair, J a kol., Psychosom Med. 2008 říjen; 70(8): 890-897).

Souvislost mezi bolestí a požíváním alkoholu zhodnotil Brennan a kol., u kohorty sestávající ze 401 starších pacientů s různými konzumačními návyky (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Studie zahrnovala problémové i neproblémové konzumenty alkoholu. Oba dva typy konzumentů alkoholu sdělily, že požívají alkohol na zmírnění bolesti, třebaže neproblémoví v menší míře (viz obr. 1). Výchozí bolest byla významným prediktivním faktorem požívání alkoholu v období následujících 3 let.



Obr. I Užívání alkoholu ke zmírnění bolesti u problémových a neproblémových konzumentů alkoholu

Zdroj: Brennan a kol., Addiction 2005 ; 100 : 777-86

I když lze argumentovat, že pacienti, jsou-li dostatečně léčeni analgetiky, např. opioidy, mohou požívat méně alkoholu jako prostředku samoléčby, výsledky nedávno publikovaného dánského zdravotního průzkumu (Ekholm a kol. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) odhalily jiný vzorec chování. Subjekty byly v této studii dotazovány na počet konzumací alkoholu v posledním týdnu a frekvenci nárazové nadměrné konzumace alkoholu v posledním měsíci (5292 respondentů). Přibližně 20 % respondentů sdělilo, že trpí chronickou bolestí (>6měsíců). Souvislost mezi chronickou bolestí a požíváním alkoholu je shrnuta v tabulce níže.

Tabulka 2

Výsledky mnohorozměrných analýz logistickou regresí ukazující souvislost mezi chronickou bolestí a konzumačními návyky

	%	Or ^a	95 % CI	ç
<i>Vysoký příjem alkoholu^b</i>				
Celkem	14,2			5159
Chronická bolest a užívání opioidů	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Chronická bolest bez užívání opioidů	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Bez chronické bolesti	14,4	1		4097
<i>Nárazová nadměrná konzumace alespoň jednou měsíčně^c</i>				
Celkem	48,8			5186
Chronická bolest a užívání opioidů	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Chronická bolest bez užívání opioidů	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Bez chronické bolesti	50,9	1		4113
<i>Konzumace alkoholu méně než jednou měsíčně</i>				
Celkem	17,1			5178
Chronická bolest a užívání opioidů	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Chronická bolest bez užívání opioidů	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Bez chronické bolesti	15,6	1		4107

^a Přizpůsobeno pohlaví, věku a kombinovanému školnímu a odbornému vzdělání.

^b Týdenní příjem: muži, >21 nápojů; ženy, >14 nápojů.

^c Pět a více skleniček při jedné příležitosti

Pacienti léčení opioidy mají tendenci pít méně alkoholu než pacienti, kteří opioidy neužívají vůbec. Nicméně významný podíl pacientů s chronickou bolestí užívajících opioidy hlásí vysoký příjem alkoholu (10,8 %) a nárazovou nadměrnou konzumaci alkoholu nejméně jednou měsíčně (22,3 %), i přes existující upozornění.

4. Poměr přínosů a rizik

Po zvážení všech předložených údajů je možné dojít k závěru, že velká většina perorálních opioidových přípravků s řízeným uvolňováním v Evropské unii nevykazuje klinicky významnou interakci s alkoholem.

I když se farmakokinetická interakce s alkoholem může vyskytnout bez ohledu na použitou lékovou formu, ve většině případů nebude klinicky významná, aby odůvodnila opatření nad rámec navrženého

znění informací o přípravku. Padesát procent hodnocených lékových forem je ovlivněno *in vitro* roztoky alkoholu, avšak ve většině případů je vliv alkoholu na rychlost rozpouštění mírný.

Výjimku tvoří jedna léková forma užívající **polymetakrylát-trietylцитrátový** potah jako mechanismus řízeného uvolňování, u níž se může při současném užití alkoholu objevit nekontrolované uvolnění léčivé látky (dose-dumping). Profil rozpouštění tohoto přípravku (80 % látky rozpuštěno během 15 min ve 20% alkoholu) překračuje limit evropského lékopisu pro přípravky s běžným uvolňováním (nejméně 75 % léčivé látky rozpuštěno během 45 min). Dále, protože léčivý přípravek založený na tomto mechanismu uvolňování je určen k užívání jednou denně, obsahuje velké množství morfinu, a tudíž je riziko výskytu nežádoucích příhod po nekontrolovaném uvolnění léčivé látky také vyšší.

Významný účinek byl rovněž sledován u lékové formy hydromorfonu určené pro užití jednou denně, která v EU není na trhu.

Na základě existujících údajů, včetně publikovaných údajů o požívání alkoholu u pacientů léčených opioidy, výbor zastává názor, že současná upozornění a kontraindikace nechrání pacienty dostatečně před významnou interakcí s alkoholem pozorovanou u polymetakrylát-trietylцитrátové lékové formy. Výbor dále zastává názor, že další opatření k minimalizaci rizik by tento problém nevyřešila uspokojivě.

Pacienti užívající tuto konkrétní lékovou formu jsou proto vystaveni podstatně většímu riziku rozvoje závažných nežádoucích reakcí, jako je např. dechový útlum a smrt.

U všech ostatních silných perorálních opioidových přípravků s řízeným uvolňováním dostupných na evropském trhu (lékové formy neobsahující polymetakrylát-trietylцитrát) nebylo prokázáno riziko nekontrolovaného uvolnění léčivé látky (dose-dumping) v důsledku požití alkoholu. Nicméně u všech těchto přípravků se může farmakokinetická interakce objevit a měla by být v jednotném znění uvedena v údajích o přípravku. Přestože většina přípravků již upozornění a odkazy na tuto interakci v souhrnu údajů o přípravku obsahuje, jejich znění by mělo být sjednoceno, aby se zajistila stejná míra informovanosti.

Vyhodnocení v rámci tohoto procesu poskytlo přehled systémů řízeného uvolňování používaných v Evropské unii u perorálních opioidových přípravků. Ne všichni držitelé rozhodnutí o registraci perorálních opioidových přípravků s řízeným uvolňováním stupně III stupnice pro léčbu bolesti Světové zdravotnické organizace (WHO) na evropském trhu předložili údaje, a tak nemůže být zaručeno, že všechny přípravky schválené v EU byly vyhodnoceny. Příslušné vnitrostátní orgány by proto měly na základě mechanismů řízeného uvolňování u přípravků schválených v jejich členském státě určit vhodná opatření pro jednotlivé přípravky.

5. Postup přezkoumání stanoviska

Poté, co výbor CHMP vydal 22. července 2010 své stanovisko, jeden držitel rozhodnutí o registraci předložil podrobné argumenty pro přezkoumání tohoto stanoviska.

Držitel rozhodnutí o registraci vyslovil názor, že:

1. Výbor CHMP se nezabýval otázkou dalšího rizika pro pacienty představovaného lékovými formami opioidů s řízeným uvolňováním, které vykazují větší citlivost na alkohol ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, zatímco neprokazují žádný další přínos pro pacienta.
2. Stanovisko rovněž nevzalo v potaz dřívější sdělení pracovních skupin, jmenovitě EWP a QWP, které si vyžádala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) - CMD(h); ani neposkytlo žádné řádné důvody, proč k nim nebylo přihlíženo.
3. Závěry výboru CHMP byly subjektivní. Zaprvé, stanovisko neposkytuje žádné informace ohledně kritéria přijatelnosti, které má být použito ve vztahu ke klinické významnosti farmakokinetických interakcí s alkoholem. Zadruhé, přístup výboru CHMP k interakci alkoholu je nekonzistentní s přístupem k potravinovým interakcím.
4. Stanovisko nebylo řádně odůvodněno. Především hypotézy učiněné o chování některých lékových forem byly založeny pouze na pomocných látkách; v tomto ohledu výbor CHMP nevzal v úvahu důkaz poskytnutý při ústním jednání dne 23. června 2010, že takovéto hypotézy jsou nesprávné.

K požadavku držitele rozhodnutí o registraci svolal výbor CHMP ad hoc setkání expertů, včetně odborníků na technologii/lékové formy, farmakokinetiku a klinickou/lékařskou praxi za účelem podání odpovědí na konzultativním základě na specifické otázky vztahující se ke zdůvodnění přezkumu.

Po zhodnocení podrobného odůvodnění přezkumu předloženého držitelem rozhodnutí o registraci, zprávy o hodnocení připravené zpravodaji, závěry ad hoc zasedání expertů, otázek položených držitelem rozhodnutí o registraci a týkajících se závěrů ad hoc setkání expertů a všech informací předložených během řízení projednal výbor CHMP každé z předložených odůvodnění:

1. Výbor CHMP se nezabýval otázkou dalšího rizika pro pacienty představovaného lékovými formami opioidů s řízeným uvolňováním, které vykazují větší citlivost na alkohol ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, zatímco neprokazují žádný další přínos pro pacienta.

Otázka dalšího rizika pro pacienty byla položena výborem CHMP v jeho původním stanovisku, a v důsledku toho bylo přijato doporučení pozastavit a upravit lékové formy, u nichž byla interakce takové velikosti, že se přípravky v podstatě podobaly lékovým formám s okamžitým uvolňováním (i když obsahovaly dávku opioidu odpovídající lékové formě s řízeným uvolňováním). V tomto kontextu může být skutečnost, že je přípravek určen k použití jednou nebo dvakrát denně, důležitá, neboť vyšší dávka je obvykle obsažena v lékových formách pro podání jednou denně.

Dále se výbor CHMP shodl na zařazení upozornění týkajícího se farmakodynamiky pro všechny další přípravky na evropském trhu. To je odůvodněno tím, že farmakodynamická interakce mezi opioidovými přípravky a alkoholem se může vyskytnout bez ohledu na použitou lékovou formu. Výbor rovněž projednal možnost uvedení upozornění týkajícího se farmakodynamiky u těch případů, kde existuje podezření na určitý stupeň další interakce lékové formy. V tomto ohledu bylo poznamenáno, že vztah *in vitro* – *in vivo* je ve většině případů nejasný, a tudíž by nebylo vhodné farmakokinetickou interakci předpokládat. To je jasně prokázáno existujícími údaji pro jeden specifický přípravek, u nějž je *in vitro* interakce významná, ale kde se farmakokinetické parametry významně neliší mezi subjekty užívajcími přípravek s vodou nebo s alkoholem (ethylcelulóza N-50, kopolymer typu C kyseliny metakrylové, polyethylen glykol 6000 a diethyl ftalát).

Výbor rovněž reagoval na prospěšnost farmakokinetického upozornění v údajích o přípravku odkazujícího na *in vitro* údaje pro pacienty a lékaře, kteří přípravky předepisují. Vzhledem k tomu, že navržené farmakodynamické upozornění již varuje před souběžným použitím s alkoholem, a rovněž vzhledem k omezením *in vitro* údajů a obtížím v jejich interpretaci předepisujícími lékaři byla většina výboru toho názoru, že další upozornění o farmakokinetické interakci založené na popisu *in vitro* údajů by nepřineslo jasné sdělení pro pacienty a předepisující lékaře, pokud jde o potřebu zabránit souběžnému podání s alkoholem.

2. Stanovisko rovněž nevzalo v potaz dřívější sdělení pracovních skupin, jmenovitě EWP a QWP, které si vyžádala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) - CMD(h); ani neposkytlo žádné řádné důvody, proč k nim nebylo přihlíženo.

Při přijímání svého stanoviska v tomto řízení dne 22. července 2010 si byl výbor CHMP plně vědom stanovisek rozdílných pracovních skupin. Sdělení pracovní skupiny QWP bylo, že lékové formy by pokud možno měly být vytvořeny tak, aby se zabránilo fyzikálně chemickým inkompatibilitám s alkoholem. V případech, kdy to není možné, doporučila pracovní skupina QWP začlenění odlišného znění v údajích o přípravku. Otázka, co by mohlo být považováno za klinicky významnou interakci s alkoholem, byla ponechána na posouzení pracovní skupině EWP. Doporučením pracovní skupiny EWP bylo vzít v úvahu nejhorší scénář, včetně doby zadržení v žaludku 1-2 hodiny a potenciální expozici vysokým koncentracím alkoholu. V důsledku toho je tam, kde je pozorováno zvýšené uvolňování léku, třeba zvážit doporučení pracovní skupiny EWP pro upozornění na obalu a strategie řízení rizik.

Ve svém podrobném odůvodnění přezkumu držitel rozhodnutí o registraci odkazoval na statistickou analýzu potvrzující rozdílné chování generického a originálního přípravku v přítomnosti alkoholu. Toto hledisko je mimo rámec tohoto řízení a neposkytuje žádnou relevantní informaci k projednávané otázce. V tomto přehledu je důležité, více než potvrzení, že generický a originální přípravek jsou bioekvivalentní, posoudit, zda pozorovaný *in vitro* účinek představuje přijatelné riziko pro pacienty.

Ve svém hodnocení vzal výbor v úvahu údaje předložené pro různé časové body. Významná interakce následující po konzumaci alkoholu přichází postupně s časem s menší pravděpodobností v důsledku rozředění žaludeční šťávou a slinami a vyprázdněním žaludku. To lze prokázat měřením gastroduodenálních hladin etanolu po konzumaci alkoholu u zdravých dobrovolníků. Koncentrace etanolu po konzumaci alkoholu rychle klesly o 70 % za 10 min (Levitt a kol., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). S potravou je vyprázdnění alkoholu ze žaludku zpožděno, ale je stále významné (50-60 % za 1 hodinu, Levitt, 1997, a Cortot a kol., Digestive Diseases and Sciences 1986; 31:343-48).

3. Závěry výboru CHMP byly subjektivní. Za prvé, stanovisko neposkytuje žádné informace ohledně kritéria přijatelnosti, které má být použito ve vztahu ke klinické významnosti farmakokinetických interakcí s alkoholem. Za druhé, přístup výboru CHMP k interakci alkoholu je nekonzistentní s přístupem k potravinovým interakcím.

Stanovisko neposkytuje žádné informace ohledně kritéria přijatelnosti, které má být použito ve vztahu ke klinické významnosti farmakokinetických interakcí, protože v současné době neexistují žádná standardní kritéria přijatelnosti, která mohou být v tomto kontextu použita.

Dále vztah IVIV (*in vitro* – *in vivo*) je v současné době pro většinu přípravků nejistý. Z výše uvedeného vyplývá, že předložené údaje o *in vitro* účincích alkoholu na profil rozpouštění těchto přípravků nejsou nezbytně spolehlivou známkou *in vivo* chování, a tudíž doporučení, jako je pozastavení a změna lékové formy přípravku mohou být přijaty pouze pro přípravky, pro které je *in vitro* interakce takového rozsahu, že se má za to, že přípravky znamenají závažné riziko pro pacienty.

Ve svém podrobném odůvodnění přezkumu odkazoval držitel rozhodnutí o registraci na konkurenční přípravek, u něž je uvolňování oxykodonu zvýšeno v přítomnosti alkoholu, jako příklad potenciálně klinicky významné interakce. Podle údajů o konkurenčním přípravku předložených držitelem rozhodnutí o registraci vyžadujícího přezkum tento přípravek začíná vykazovat zvýšené uvolňování aktivní složky po přibližně 30 min expozice alkoholu a je uváděno uvolnění 76,5 % dávky oxykodonu během jedné hodiny po expozici koncentracím alkoholu kolem 24 %. Přípravek s tímto profilem rozpustnosti nemůže být posuzován jako léková forma s okamžitým uvolňováním.

Podobná studie rozpustnosti z roku 2007 nicméně ukázala, že za 60 minut byla míra rozpouštění referenčního přípravku (považovaného držitelem rozhodnutí o registraci za bezpečný přípravek) při nepřítomnosti alkoholu vyšší než míra rozpouštění předloženého konkurenčního přípravku při vystavení 20% alkoholu.

Za zmínku stojí fakt, že v údajích předložených držitelem rozhodnutí o registraci pro tento konkurenční přípravek není nejvýraznější účinek alkoholu při nejvyšší zkoumané koncentraci alkoholu (40 %), ale mezi 28 % -32 %. Toto dále dokládá omezení předložených údajů.

Ze všech výše uvedených úvah, včetně omezení existujících údajů a současného stavu vědeckého poznání, vyplývá, že obecná doporučení pro kritéria přijatelnosti pro použití ve vztahu ke klinické významnosti farmakokinetických interakcí s alkoholem nemohou být v současné době výborem stanovena.

Držitel rozhodnutí o registraci dále ve svých odůvodněních přezkumu usoudil, že stanovisko výboru CHMP nebylo konzistentní v přístupu k alkoholovým a potravinovým interakcím.

Je dobře známo, že potrava může mít účinek na farmakokinetické parametry léčivých přípravků. V tomto ohledu je důležité poznamenat, že účinky interakce týkající se potravy jsou měřeny *in vivo*, a tudíž údaje o vlivu potravy co možná nejpřesněji odrážejí skutečnou míru interakce. Interakce týkající se potravy jsou vzaty v úvahu a ku prospěchu pacientů a předepisujících lékařů jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích.

V případě alkoholu se většina dostupných údajů vztahuje pouze k testování *in vitro*, a tudíž nelze z výše uvedených důvodů předpokládat, že mohou být přímo reprodukovány *in vivo*. Vzhledem k tomu, že navržené farmakodynamické upozornění již varuje před souběžným použitím s alkoholem, rovněž vzhledem k omezením *in vitro* údajů a obtížím v jejich interpretaci předepisujícími lékaři, byla většina výboru toho názoru, že další upozornění o farmakokinetické interakci založené na popisu *in vitro* údajů by nepřineslo jasné sdělení pro pacienty a předepisující lékaře, pokud jde o potřebu zabránit souběžnému podání s alkoholem.

Dovozuje se tedy, že přístup není nekonzistentní; zaprvé proto, že v případě alkoholu bude vždy existovat doporučení neužívat přípravek s alkoholem, bez ohledu na lékovou formu. Zadruhé proto, že na rozdíl od alkoholu budou informace v souhrnu údajů o přípravku o potravinových interakcích odrážet studie *in vivo*, a tudíž mají zřejmou přidanou hodnotu pro předepisujícího lékaře a pacienta.

4. Stanovisko nebylo řádně odůvodněno. Především hypotézy učiněné o chování některých lékových forem byly založeny pouze na pomocných látkách; v tomto ohledu výbor CHMP nevezal v úvahu důkaz poskytnutý při ústním jednání dne 23. června 2010, že takovéto hypotézy jsou vadné.

Předpokládané zvýšení rychlosti rozpouštění pozorované u přípravků s řízeným uvolňováním je výsledkem destabilizace systému řízeného uvolňování v přítomnosti alkoholu. To pravděpodobně souvisí se specifickými vlastnostmi každé lékové formy, jmenovitě s fyzikálními vlastnostmi pomocných látek a s výrobním procesem. Je nicméně zřejmé, že v případech, kdy byl pozorován nejvyšší stupeň *in vitro* interakce, poskytla vysoká alkoholová rozpustnost pomocných látek jasné vysvětlení pro toto zjištění.

Držitel rozhodnutí o registraci ve svém zdůvodnění přezkumu zmínil článek autorů Smith a kol. (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) s cílem doložit, že lékové formy nelze považovat za nedotčené alkoholem bez vyhodnocení údajů.

V svém původním stanovisku výbor CHMP nedospěl k závěru, že zkoumané lékové formy nejsou dotčeny alkoholem. Ve stanovisku je jasně uvedeno, že u 50 % lékových forem bylo *in vitro* zjištěno ovlivnění alkoholem. Projednávanou otázkou nicméně je, zda je rozsah interakcí takový, že lze předpokládat klinickou významnost, a zda představuje významné riziko pro pacienta.

Je třeba poznamenat, že i když autoři výše uvedeného článku dále dospívají k závěru, že „*in vitro* rozpouštění může poskytovat důkaz týkající se odolnosti lékové formy vůči zkonsumovanému alkoholu“, nebyla ohledně specifických přípravků vydána žádná doporučení, neboť, „... pro porozumění vztahu mezi lékovou formou, složením přípravku a provedením a uvolňováním léčivé látky v přítomnosti etanolu je zapotřebí dalšího výzkumu.“

Výbor CHMP posoudil všechna podrobná zdůvodnění přezkumu a argumentaci předloženou držitelem rozhodnutí o registraci a po posouzení stanovisek zpravodajů, vědeckých diskusí v rámci výboru a závěrů ad hoc skupiny expertů a rovněž při vzrůstajících obavách držitele rozhodnutí o registraci v tomto ohledu dospěl k závěru, že přípravky s polymetakrylát-triethylcitrátovým obalem jsou za běžných podmínek použití škodlivé a že pro zbývající přípravky je třeba doplnit údaje o přípravku tak, aby zahrnovaly upozornění a doporučení k zamezení současného podávání s alkoholem. Výbor je tedy toho názoru, že jeho stanovisko ze dne 22. července 2010 by mělo být zachováno.

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnů údajů o přípravku, příbalových informací a označení na obalu

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, pro perorální opioidové léčivé přípravky s řízeným uvolňováním stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti (intenzivní přetrvávající bolest rezistentní k předchozím léčivým přípravkům) na trhu EU,
- výbor posoudil všechny dostupné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci,
- výbor vzal v potaz skutečnost, že farmakodynamická interakce mezi opioidovými přípravky a alkoholem se může vyskytnout bez ohledu na použitou lékovou formu,
- výbor vzal na základě publikované literatury v úvahu, že významné procento populace pacientů používající tyto přípravky se nezdržuje pití alkoholu i přes stávající upozornění a kontraindikace
- výbor dospěl k názoru, že přípravky neobsahující polymetakrylát-trietylcitrátový potah jako mechanismus řízeného uvolňování nenaznačují podstatnou interakci s alkoholem, která by se mohla považovat za škodlivou za běžných podmínek použití,
- výbor však konstatoval, že jelikož k farmakokinetické interakci s alkoholem dojít může, měly by údaje o přípravku u všech výše uvedených přípravků jasnou a jednotnou formou popisovat farmakokinetickou interakci mezi opioidovými přípravky a alkoholem,

výbor doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku. Změny příslušných částí souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací jsou uvedeny v příloze III.

Jelikož nebyly předloženy údaje pro všechny léčivé přípravky dotčené tímto přezkumem, příslušné vnitrostátní orgány by měly na základě mechanismů řízeného uvolňování u přípravků schválených v každém členském státě zajistit vhodná opatření pro jednotlivé přípravky.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, pro perorální opioidové přípravky s řízeným uvolňováním stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti (intenzivní přetrvávající bolest rezistentní k předchozím léčivým přípravkům),
- výbor posoudil všechny dostupné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci,
- výbor konstatoval, že farmakokinetická interakce mezi opioidovými přípravky a alkoholem se může vyskytnout bez ohledu na použitou lékovou formu,
- výbor dále vzal v úvahu fakt, že profil rozpouštění přípravků obsahujících polymetakrylát-trietylcitrátový potah jako mechanismus řízeného uvolňování je významně ovlivněn přítomností alkoholu, který vede k rychlému nekontrolovanému uvolnění většiny léčivé látky, produkt tedy vykazuje významnou interakci s alkoholem s možným významným klinickým účinkem (např. dechový útlum a smrt),
- výbor dospěl na základě publikované literatury k názoru, že významné procento populace pacientů užívajících tyto přípravky navzdory existujícím upozorněním a kontraindikacím neabstínuje, a proto současná opatření ke snížení rizik neřeší tento problém dostatečně,
- výbor také zastává stanovisko, že další opatření ke snížení rizik by tento problém uspokojivě nevyřešila,
- výbor proto dospěl k názoru, že pacienti vystavení výše zmíněným přípravkům jsou při současném užívání alkoholu podstatně více ohroženi rozvojem závažných nežádoucích reakcí, jako je dechový útlum a smrt,
- výbor dospěl k závěru, že perorální opioidové přípravky s řízeným uvolňováním stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti obsahující polymetakrylát-trietylcitrátový potah jako mechanismus řízeného uvolňování jsou za běžných podmínek použití škodlivé v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

V důsledku toho výbor CHMP doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci perorálních opioidových přípravků s řízeným uvolňováním stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti obsahující polymetakrylát-trietylcitrátový potah jako mechanismus řízeného uvolňování (viz příloha I).

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci by museli držitelé rozhodnutí o registraci poskytnout důkazy, že bylo upraveno složení přípravku, že přípravek vykazuje přijatelný profil uvolňování léčivé látky a stejný profil kvality, bezpečnosti a účinnosti jako nyní registrovaná léková forma, avšak bez klinicky významné interakce s alkoholem. Nová léková forma musí být schválena příslušnými vnitrostátními orgány dotčených členských států (viz příloha IV).