

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή/τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της επισήμανσης, που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης πόσιμων οπιοειδών προϊόντων τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου (έντονος σταθερός πόνος ανθεκτικός σε προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές) (βλ. Παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Στις 18 Σεπτεμβρίου 2009, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Στο πλαίσιο των διαδικασιών χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξυκοδόνη, έχουν προκύψει ισχυρισμοί περί δυνητικών διαφορών στην εικόνα ασφάλειας του αρχικού και του γενόσημου προϊόντος σχετικά με την αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα. Για τον λόγο αυτό, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CHMP να προσδιορίσει κατά πόσον υπάρχει ανάγκη λήψης ειδικών μέτρων για την αντιμετώπιση των συνεπειών της αλληλεπίδρασης μεταξύ πόσιμων ισχυρών οπιοειδών τροποποιημένης αποδέσμευσης και οινοπνεύματος.

Συνεπώς, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα εγκεκριμένα πόσιμα φαρμακευτικά προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου (έντονος σταθερός πόνος ανθεκτικός σε προηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές) (φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μορφίνη, οξυκοδόνη, φαιντανύλη και υδρομορφόνη) πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Τα προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης είναι πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα ειδικά σχεδιασμένα για την αποδέσμευση φαρμάκων με ελεγχόμενο τρόπο, με σκοπό την επίτευξη της επιθυμητής εικόνας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Όμως, εάν το σύστημα τροποποιημένης αποδέσμευσης επηρεάζεται από κάποιον εξωτερικό παράγοντα ή ουσία (όπως το οινόπνευμα), είναι πιθανό μια μεγάλη ποσότητα της δραστικής ουσίας να αποδεσμεύεται σε σύντομο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα το δοσολογικό σχήμα να προσομοιάζει με τα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου.

Για την αξιολόγηση του δυνητικού κινδύνου απότομης απελευθέρωσης του εγκλεισμένου φαρμάκου κάθε φαρμακευτικού προϊόντος, ζητήθηκε από τους ΚΑΚ των φαρμακευτικών προϊόντων επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του έντονου πόνου να υποβάλλουν δεδομένα σχετικά με τα προϊόντα τους. Στο επίπεδο III της κλίμακας της ΠΟΥ περιλαμβάνονται η φαιντανύλη, η υδρομορφόνη, η μορφίνη και η οξυκοδόνη, ωστόσο, δεν υπάρχουν πόσιμα φαρμακευτικά προϊόντα φαιντανύλης τροποποιημένης αποδέσμευσης τα οποία να έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας επί του παρόντος στην ΕΕ καθώς, λόγω του σημαντικού μεταβολισμού πρώτης διόδου, δεν είναι εφικτή η χορήγηση φαιντανύλης από το στόμα.

2. Ζητήματα ποιότητας

Υποβλήθηκαν δεδομένα διάλυσης για δύο διαφορετικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης υδρομορφόνης, τέσσερα διαφορετικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης οξυκοδόνης και επτά διαφορετικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης μορφίνης.

Από τα προϊόντα που εξετάστηκαν, βρέθηκε ότι το πενήντα τοις εκατό των σκευασμάτων επηρεάζεται *in vitro* από τα διαλύματα οινοπνεύματος. Η επίδραση του οινοπνεύματος στο βαθμό διάλυσης ήταν ήπια στις περισσότερες περιπτώσεις, εκτός από ένα σκεύασμα μορφίνης (καψάκια μορφίνης χορηγούμενα μία φορά την ημέρα). Το εν λόγω σκεύασμα μορφίνης με επικάλυψη πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου, ως μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης, έχει προσδιορισθεί ως προϊόν στο οποίο η απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου ενδέχεται να παρατηρηθεί σε περίπτωση χορήγησης σε συνδυασμό με οινόπνευμα. Τα *in vitro* δεδομένα κατέδειξαν αποδέσμευση του φαρμάκου σε ποσοστό 80% εντός 15 λεπτών σε διάλυμα 20% οινοπνεύματος. Το σκεύασμα με βάση πολυμεθακρυλικό - κιτρικό τριαιθύλιο είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στο οινόπνευμα, με τις ιδιότητες

τροποποιημένης αποδέσμευσης να καταστρέφονται σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την έκθεση, καθιστώντας το σκεύασμα παρόμοιο με τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης.

Στο προϊόν που περιέχει υδρομορφόνη και σύστημα παρατεταμένης αποδέσμευσης συμπολυμερούς αμμωνίου-μεθακρυλικού τύπου B (Eudragit RS) παρατηρήθηκε επίσης σημαντική επίδραση της υψηλής συγκέντρωσης οιοπνεύματος στη διάλυση *in vitro*. Το εν λόγω προϊόν δεν έλαβε ποτέ άδεια κυκλοφορίας.

Τα υπόλοιπα συστήματα δεν επηρεάστηκαν σε σημαντικό βαθμό από το οινόπνευμα.

3. Κλινικά ζητήματα

Για τα περισσότερα προϊόντα που αξιολογήθηκαν, υποβλήθηκαν μόνο δεδομένα *in vitro*. Σε λίγες περιπτώσεις, ο ΚΑΚ παρουσίασε και τα αποτελέσματα μελετών *in vivo* ή/και επισκόπηση των αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες σχετίζονται με τη συντρέχουσα χρήση οιοπνεύματος.

Οι μελέτες *in vivo* που διενεργήθηκαν με σκευάσματα υδρομορφόνης με βάση συμπολυμερές αμμωνίου-μεθακρυλικού τύπου B (Eudragit RS) επιβεβαίωσαν τα υφιστάμενα δεδομένα *in vitro* που υποδεικνύουν ότι το οινόπνευμα επιδρά στο σκεύασμα.

Μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε με σκεύασμα υδρομορφόνης με βάση σκεύασμα οξικής κυτταρίνης 398-10 και Macrogoal 3350 επιβεβαίωσε τα πορίσματα των μελετών *in vitro* σύμφωνα με τα οποία η επίδραση της συγχορήγησης οιοπνεύματος στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους είναι μάλλον περιορισμένη.

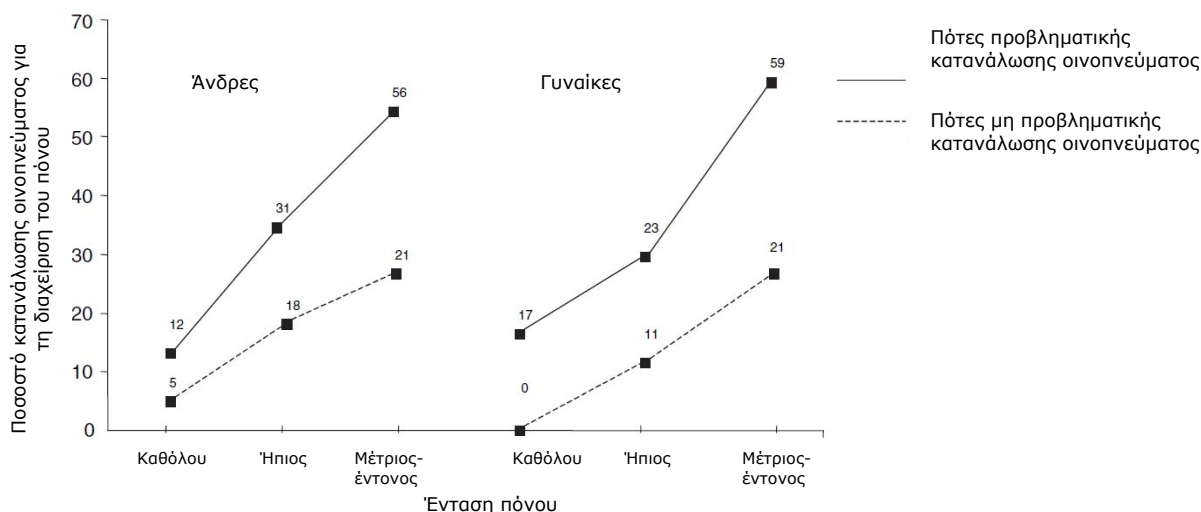
Τα αποτελέσματα της μοναδικής μελέτης με προϊόν μορφίνης (σκεύασμα αιθυλοκυτταρίνης N-50, συμπολυμερούς μεθακρυλικού οξέος τύπου C, πολυαιθυλενογλυκόλης 6000 και φθαλικού διαιθυλίου) υποδεικνύουν ότι μια σχετικά μεγάλη ποσότητα οιοπνεύματος δεν έχει σχεδόν καμία επίδραση *in vivo*.

Έχει αναφερθεί μικρός αριθμός περιστατικών αλληλεπίδρασης οιοπνεύματος και οπιοειδών προϊόντων. Τα περισσότερα περιστατικά εξ αυτών αφορούσαν εκούσια υπερδοσολογία ή κατάχρηση σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα, ορισμένα μάλιστα ήταν θανατηφόρα. Δεδομένου του τύπου των προϊόντων και του πληθυσμού των ασθενών, σε μεγάλο βαθμό, θεωρείται βέβαιο ότι σημαντικός αριθμός των περιστατικών δεν αναφέρεται ποτέ.

Η κατανάλωση οιοπνεύματος είναι συχνή σε ασθενείς με χρόνια πόνο λόγω του ότι μειώνει την αντίληψη του πόνου. Στην επιστημονική βιβλιογραφία, η κατανάλωση οιοπνεύματος αναφέρεται ως μηχανισμός αντιμετώπισης για τη διαχείριση του στρες που σχετίζεται με τον πόνο.

Το γεγονός αυτό ενδέχεται να επιδεινώνεται περαιτέρω από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με χρόνια πόνο πάσχουν παράλληλα και από κατάθλιψη. Η συντρέχουσα ύπαρξη κατάθλιψης και πόνου έχουν μεγαλύτερη επίδραση από την κάθε διαταραχή μόνη της και, στους ασθενείς με πόνο, η κατάθλιψη σχετίζεται με περισσότερες εστίες πόνου, μεγαλύτερη ένταση του πόνου, μεγαλύτερη διάρκεια του πόνου και μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπαρκούς απόκρισης στη θεραπεία (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 October, 70(8): 890-897).

Ο συσχετισμός μεταξύ πόνου και κατανάλωσης οιοπνεύματος αξιολογήθηκε από τους Brennan et al σε μια μελέτη κοόρτης 401 ηλικιωμένων με διαφορετικές συνήθειες κατανάλωσης οιοπνεύματος (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Στη μελέτη μετείχαν τόσο πότες προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος όσο και πότες μη προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος. Τόσο οι πότες προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος όσο και οι πότες μη προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος ανέφεραν ότι καταναλώνουν οινόπνευμα για τη διαχείριση του πόνου τους, αν και στη δεύτερη ομάδα η έκταση αυτού του φαινομένου ήταν μικρότερη (βλ. σχήμα 1). Σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης για την κατανάλωση οιοπνεύματος κατά το διάστημα των 3 ετών της περιόδου παρακολούθησης ήταν η αρχική ένταση του πόνου.



Σχήμα Ι Κατανάλωση οιοπνεύματος για τη διαχείριση πόνου από πότες προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος και από πότες μη προβληματικής κατανάλωσης οιοπνεύματος

Πηγή : Brennan et al.. Addiction 2005 . 100 : 777-86

Αν και μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι ασθενείς ενδέχεται να καταναλώνουν λιγότερο οιοπνεύμα ως στρατηγική αυτοφαρμακοθεραπείας όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με επαρκή αναλγητικά όπως τα οπιοειδή, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης του Οργανισμού Υγείας της Δανίας (Ekholm et al. Eur J Pain 2009, 13: 606-12) αποκαλύπτουν ένα διαφορετικό πρότυπο συμπεριφοράς. Σε αυτήν τη μελέτη, τα υποκείμενα ερωτήθηκαν σχετικά με το πόσες φορές κατανάλωσαν οιοπνεύμα την προηγούμενη εβδομάδα, καθώς και τη συχνότητα κατανάλωσης οιοπνεύματος μέχρι σημείου μέθης κατά τον τελευταίο μήνα (5292 αποκρινόμενοι). Περίπου 20% των αποκρινόμενων ανέφεραν ότι πάσχουν από χρόνια πόνο (>6 μήνες). Ο συσχετισμός μεταξύ χρόνιου πόνου και κατανάλωσης οιοπνεύματος συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 2

Αποτελέσματα πολυμεταβλητών αναλύσεων λογιστικής παλινδρόμησης που υποδεικνύουν τον συσχετισμό μεταξύ του χρόνιου πόνου και της κατανάλωσης οιοπνεύματος

	%	Or ^a	95% ΔΕ	Αριθμός ατόμων
Μεγάλη κατανάλωση οιοπνεύματος				
<i>β</i>				
Σύνολο	14,2			5159
Χρόνιος πόνος με χρήση οπιοειδών	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Χρόνιος πόνος χωρίς χρήση οπιοειδών	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Χωρίς χρόνια πόνο	14,4	1		4097
Κατανάλωση οιοπνεύματος μέχρι σημείου μέθης τουλάχιστον μία φορά τον μήνα^γ				
Σύνολο	48,8			5186
Χρόνιος πόνος με χρήση οπιοειδών	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Χρόνιος πόνος χωρίς χρήση οπιοειδών	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Χωρίς χρόνια πόνο	50,9	1		4113

Κατανάλωση οινόπνευματος λιγότερο από μία φορά τον μήνα				
Σύνολο	17,1			5178
Χρόνιος πόνος με χρήση οπιοειδών	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Χρόνιος πόνος χωρίς χρήση οπιοειδών	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Χωρίς χρόνιο πόνο	15,6	1		4107

^α Ποσοστό του συνολικού πληθυσμού προς το μερικό ποσοστό πληθυσμού (ανά περίπτωση), προσαρμοσμένο με βάση το φύλο, την ηλικία και τον συνδυασμό σχολικής και επαγγελματικής εκπαίδευσης

^β Εβδομαδιαία κατανάλωση: άνδρες >21 ποτά, γυναίκες >14 ποτά

^γ Πέντε ή περισσότερα ποτά σε μία περίπτωση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οπιοειδή τείνουν να καταναλώνουν λιγότερο οινόπνευμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν καθόλου οπιοειδή. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό ασθενών με χρόνιο πόνο που λαμβάνει οπιοειδή εξακολουθεί να αναφέρει αυξημένη κατανάλωση οινόπνευματος (10,8%) και κατανάλωση οινόπνευματος μέχρι σημείου μέθης τουλάχιστον μία φορά τον μήνα (22,3%), παρά τις υφιστάμενες προειδοποιήσεις.

4. Σχέση οφέλους/κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η μεγάλη πλειονότητα των πόσιμων οπιοειδών τροποποιημένης αποδέσμευσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση δεν εμφανίζει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα.

Μολονότι η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα ενδέχεται να παρατηρηθεί ασχέτως του σκευάσματος, στις περισσότερες περιπτώσεις η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν είναι κλινικά σημαντική ώστε να δικαιολογεί τη λήψη μέτρων πέραν της προτεινόμενης διατύπωσης στις πληροφορίες του προϊόντος. Πενήντα τις εκατό των σκευασμάτων που αξιολογήθηκαν επηρεάζονται από διαλύματα οινόπνευματος *in vitro*, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις η επίδραση του οινόπνευματος στο βαθμό διάλυσης είναι ήπια.

Εξαίρεση αποτελεί ένα σκεύασμα με επικάλυψη **πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου**, ως μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης, για το οποίο ενδέχεται να προκύψει απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με οινόπνευμα. Η εικόνα διάλυσης του εν λόγω προϊόντος (80% διαλυμένη ουσία εντός 15 λεπτών σε διάλυμα 20% οινόπνευματος) υπερβαίνει το όριο της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για τα προϊόντα συμβατικής αποδέσμευσης (όχι λιγότερο από 75% διαλυμένη δραστική ουσία εντός 45 λεπτών). Επιπλέον, καθώς το φαρμακευτικό προϊόν που βασίζεται στον συγκεκριμένο μηχανισμό αποδέσμευσης προορίζεται για χρήση μία φορά την ημέρα, η περιεκτικότητα σε μορφίνη είναι υψηλή και, κατά συνέπεια, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου είναι επίσης υψηλότερη.

Σημαντική επίδραση παρατηρήθηκε επίσης και σε ένα σκεύασμα υδρομορφόνης χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, το οποίο δεν κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Λαμβανομένων υπόψη των υφιστάμενων δεδομένων, περιλαμβανομένων των δημοσιευμένων δεδομένων σχετικά με την κατανάλωση οινόπνευματος από ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή, η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι οι υφιστάμενες προειδοποιήσεις και αντενδείξεις δεν είναι επαρκείς για την προστασία των ασθενών από τη σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα που παρατηρείται με το σκεύασμα πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου. Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης δεν θα διευθετήσουν επαρκώς το ζήτημα.

Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που λαμβάνουν το συγκεκριμένο σκεύασμα εκτίθενται σε σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναπνευστική καταστολή και θάνατο.

Για όλα τα υπόλοιπα πόσιμα φαρμακευτικά προϊόντα ισχυρών οπιοειδών τροποποιημένης αποδέσμευσης στην ευρωπαϊκή αγορά (σκευάσματα που δεν περιέχουν πολυμεθακρυλικό - κίτρινο τριαιθύλιο) δεν προσδιορίστηκε σημαντικός κίνδυνος απότομης απελευθέρωσης του εγκλεισμένου φαρμάκου λόγω της κατανάλωσης οινόπνευματος. Ωστόσο, για όλα αυτά τα προϊόντα ενδέχεται να παρατηρηθεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση και, κατά συνέπεια, στις πληροφορίες όλων των προϊόντων πρέπει να υπάρχει αναφορά διατυπωμένη με συνεκτικό τρόπο. Παρ' όλο που τα περισσότερα προϊόντα περιλαμβάνουν ήδη στην ΠΧΠ προειδοποιήσεις και αναφορές σχετικά με την εν λόγω αλληλεπίδραση, η διατύπωση πρέπει να εναρμονιστεί για να διασφαλιστεί το ίδιο επίπεδο ενημέρωσης.

Η αξιολόγηση στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας είχε ως αποτέλεσμα την επισκόπηση των συστημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης που χρησιμοποιούνται στην Ευρωπαϊκή Ένωση για τα πόσιμα οπιοειδή προϊόντα. Καθώς δεν υποβλήθηκαν δεδομένα σχετικά με τα οπιοειδή προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου στην ευρωπαϊκή αγορά από όλους τους ΚΑΚ, δεν μπορεί να διασφαλιστεί ότι έχουν αξιολογηθεί όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα στην ΕΕ. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές πρέπει συνεπώς να προσδιορίσουν, σύμφωνα με τον μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης των εγκεκριμένων προϊόντων στα κράτη μέλη, τις κατάλληλες δράσεις που πρέπει να αναληφθούν για κάθε προϊόν.

5. Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά από την έκδοση γνώμης της CHMP στις 22 Ιουλίου 2010, ένας από τους ΚΑΚ υπέβαλε λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης της γνώμης.

Ο ΚΑΚ εξέφρασε την άποψη ότι:

1. Η CHMP δεν διευθέτησε το ζήτημα του πρόσθετου κινδύνου που εγείρει για τους ασθενείς η χρήση οπιοειδών σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης τα οποία παρουσιάζουν μεγαλύτερη τρωτότητα στο οινόπνευμα σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς, ενώ παράλληλα τα σκευάσματα αυτά δεν παρέχουν κανένα πρόσθετο όφελος στους ασθενείς.
2. Στη γνώμη της επιτροπής δεν λήφθηκαν υπόψη οι παλαιότερες συστάσεις των ομάδων εργασίας της, συγκεκριμένα της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα (EWP) και της ομάδας εργασίας για την ποιότητα (QWP), τη γνώμη των οποίων είχε ζητήσει η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)), ούτε υποβλήθηκε κατάλληλη αιτιολογία για την παράβλεψη των εν λόγω συστάσεων.
3. Τα πορίσματα της CHMP είναι αυθαίρετα. Πρώτον, η γνώμη δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα ισχύοντα κριτήρια αποδοχής σε ό,τι αφορά την κλινική σημασία των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με οινόπνευμα. Δεύτερον, η προσέγγιση της CHMP για τις αλληλεπιδράσεις με το οινόπνευμα είναι ασυνεπής με την προσέγγισή της για τις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα.
4. Η γνώμη δεν είναι δεόντως αιτιολογημένη. Ειδικότερα, διατυπώθηκαν παραδοχές σχετικά με τη συμπεριφορά ορισμένων σκευασμάτων αποκλειστικά με βάση τα έκδοχα. Στο πλαίσιο αυτό, η CHMP δεν έλαβε υπόψη τις αποδείξεις που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της προφορικής ακρόασης της 23ης Ιουνίου 2010 ότι οι εν λόγω παραδοχές είναι εσφαλμένες.

Κατόπιν αιτήματος του ΚΑΚ, η CHMP συγκάλεσε ad-hoc συνεδρίαση της ομάδας εμπειρογνομόνων, στην οποία μετείχαν εμπειρογνώμονες από τον τομέα της τεχνολογίας/σκευασμάτων, της φαρμακοκινητικής και της κλινικής/ιατρικής πρακτικής με σκοπό να λάβει απαντήσεις επί συγκεκριμένων ερωτήσεων σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης, σε συμβουλευτική βάση.

Μετά από την αξιολόγηση των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, των εκθέσεων αξιολόγησης των εισηγητών, των πορισμάτων της ad hoc συνεδρίασης της ομάδας εμπειρογνομόνων, καθώς και των ανησυχιών που εκφράστηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με τα πορίσματα της ad hoc συνεδρίασης της ομάδας εμπειρογνομόνων και όλων των πληροφοριών που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής, η CHMP συζήτησε κάθε έναν από τους λόγους που υποβλήθηκαν:

- 1. Η CHMP δεν διευθέτησε το ζήτημα του πρόσθετου κινδύνου που εγείρει για τους ασθενείς η χρήση οπιοειδών σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης τα οποία παρουσιάζουν μεγαλύτερη τρωτότητα στο οινόπνευμα σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς, ενώ παράλληλα τα σκευάσματα αυτά δεν παρέχουν κανένα πρόσθετο όφελος στους ασθενείς.**

Το ζήτημα του πρόσθετου κινδύνου για τους ασθενείς διευθετήθηκε από την CHMP στην αρχική της γνώμη και, συνεπώς, εγκρίθηκε η διατύπωση της σύστασης για αναστολή και ανασχηματισμό των σκευασμάτων στα οποία η αλληλεπίδραση ήταν τέτοιου μεγέθους ώστε τα προϊόντα να μοιάζουν ουσιαστικά με σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης (παρόλο και περιέχουν δόση οπιοειδούς κατάλληλη για σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης). Σε αυτό το πλαίσιο, το γεγονός ότι το προϊόν προορίζεται για χρήση μία ή δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να είναι σημαντικό, δεδομένου ότι η μεγαλύτερη δόση περιέχεται συνήθως σε σκευάσματα που χορηγούνται μία φορά την ημέρα.

Επιπλέον, η CHMP συμφώνησε με τη συμπερίληψη φαρμακοδυναμικής προειδοποίησης σε όλα τα υπόλοιπα προϊόντα που κυκλοφορούν στην ευρωπαϊκή αγορά. Το γεγονός αυτό τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών προϊόντων και οίονοπνευματος ενδέχεται να παρουσιαστεί ασχέτως σκευάσματος. Η επιτροπή συζήτησε επίσης το ενδεχόμενο προσθήκης φαρμακοκινητικής προειδοποίησης στις περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία πρόσθετης αλληλεπίδρασης σκευασμάτων. Στο πλαίσιο αυτό, επισημάνθηκε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ο συσχετισμός *in vitro* - *in vivo* είναι ασαφής και, ως εκ τούτου, η παραδοχή περί φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης κρίνεται μη προσήκουσα. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται σαφώς από τα υφιστάμενα δεδομένα για ένα συγκεκριμένο προϊόν για το οποίο η αλληλεπίδραση *in vitro* είναι σημαντική αλλά οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των υποκειμένων που λαμβάνουν το προϊόν με νερό και αυτών που λαμβάνουν το προϊόν με οινόπνευμα (σκεύασμα αιθυλοκεταρβίνης N-50, συμπολυμερούς μεθακρυλικού οξέος τύπου C, πολυαιθυλενογλυκόλης 6000 και φθαλικού διαιθυλίου).

Η επιτροπή εξέτασε επίσης τη χρησιμότητα που θα μπορούσε να έχει για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς μια φαρμακοκινητική προειδοποίηση στις πληροφορίες του προϊόντος σχετικά με δεδομένα *in vitro*. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η προτεινόμενη φαρμακοδυναμική προειδοποίηση αποτρέπει ήδη τη συντρέχουσα χρήση με οινόπνευμα και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τους περιορισμούς των δεδομένων *in vitro* και των δυσκολιών στην ερμηνεία τους από τους συνταγογράφους, η πλειονότητα των μελών της επιτροπής διατύπωσε τη γνώμη ότι η προσθήκη προειδοποίησης φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σύμφωνα με την περιγραφή των δεδομένων *in vitro* δεν ευνοεί τη σαφήνεια του μηνύματος προς τους ασθενείς και τους συνταγογράφους ως προς την ανάγκη αποφυγής της συντρέχουσας χρήσης με οινόπνευμα.

2. Στη γνώμη της επιτροπής δεν λήφθηκαν υπόψη οι παλαιότερες συστάσεις των ομάδων εργασίας της, συγκεκριμένα της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα (EWP) και της ομάδας εργασίας για την ποιότητα (QWP), τη γνώμη των οποίων είχε ζητήσει η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h), ούτε υποβλήθηκε κατάλληλη αιτιολογία για την παράβλεψη των εν λόγω συστάσεων.

Κατά την έκδοση της γνώμης της στις 22 Ιουλίου 2010 για την παρούσα διαδικασία, η CHMP ήταν πλήρως ενήμερη για τις θέσεις των διαφόρων ομάδων εργασίας. Η σύσταση της QWP ήταν ότι τα σκευάσματα πρέπει, εφόσον είναι εφικτό, να αναπτύσσονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η φυσικοχημική ασυμβατότητα με το οινόπνευμα. Στις περιπτώσεις που αυτό δεν είναι εφικτό, η QWP συνιστά τη συμπερίληψη διαφορικής διατύπωσης στις πληροφορίες του προϊόντος. Ο προσδιορισμός των κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με το οινόπνευμα αποτελεί αντικείμενο της EWP. Η σύσταση της EWP ήταν να εξεταστεί το χειρότερο δυνατό σενάριο, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου παραμονής στο στομάχι 1-2 ώρες και της δυναμικής έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις οίονοπνευματος. Κατά συνέπεια, στις περιπτώσεις επιταχυνόμενης αποδέσμευσης του φαρμάκου, η σύσταση της EWP ήταν η εξέταση των προειδοποιήσεων που αναγράφονται στη συσκευασία και των στρατηγικών διαχείρισης κινδύνου.

Στους λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης που υποβλήθηκαν, ο ΚΑΚ αναφέρεται στη στατιστική ανάλυση επιβεβαιώνοντας τις συμπεριφορές του γενόσημου και του αρχικού προϊόντος παρουσία οίονοπνευματος. Το ζήτημα αυτό δεν εμπίπτει στον σκοπό της παρούσας διαδικασίας και δεν παρέχει σχετικές πληροφορίες για το ζήτημα που εξετάζεται. Πέρα από την επιβεβαίωση ότι το γενόσημο και το αρχικό προϊόν είναι βιοϊσοδύναμα, στην παρούσα επανεξέταση είναι σημαντικό να εξετασθεί εάν η παρατηρούμενη *in vitro* επίδραση αποτελεί μη αποδεκτό κίνδυνο για τους ασθενείς.

Στην αξιολόγησή της, η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για τα διαφορετικά χρονικά σημεία. Μια σημαντική αλληλεπίδραση μετά από την κατανάλωση οίονοπνευματος καθίσταται προοδευτικά λιγότερο πιθανή με την πάροδο του χρόνου λόγω της αραίωσης από τις γαστρικές εκκρίσεις και τον σίελο, καθώς και λόγω της γαστρικής κένωσης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύεται από τις μετρήσεις των επιπέδων αιθανόλης στη γαστροδωδεκαδακτυλική χώρα, σε υγιείς εθελοντές, μετά την κατανάλωση οίονοπνευματος. Οι συγκεντρώσεις αιθανόλης στο στομάχι μειώθηκαν ταχέως μετά την

κατανάλωση οινόπνευματος κατά 70% σε 10 λεπτά (Levitt et al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). Με την πρόσληψη τροφής, η γαστρική κένωση του οινόπνευματος καθυστερεί, αλλά εξακολουθεί να είναι σημαντική (50-60% σε 1 ώρα, Levitt, 1997, and Cortot et al, Digestive Diseases and Sciences 1986, 31:343-48).

3. Τα πορίσματα της CHMP είναι αυθαίρετα. Πρώτον, η γνώμη δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα ισχύοντα κριτήρια αποδοχής σε ό,τι αφορά την κλινική σημασία των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με το οινόπνευμα. Δεύτερον, η προσέγγιση της CHMP για τις αλληλεπιδράσεις με το οινόπνευμα είναι ασυνεπής με την προσέγγισή της για τις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα.

Η γνώμη δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα ισχύοντα κριτήρια αποδοχής σε ό,τι αφορά την κλινική σημασία των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν πρότυπα κριτήρια αποδοχής εφαρμοστέα στο συγκεκριμένο πλαίσιο.

Επιπλέον, ο συσχετισμός *in vitro* - *in vivo* είναι επί του παρόντος αβέβαιος για τα περισσότερα προϊόντα. Από τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για τις *in vitro* επιδράσεις του οινόπνευματος στην εικόνα διάλυσης των εν λόγω προϊόντων δεν αποτελούν απαραίτητα αξιόπιστο παράγοντα πρόβλεψης της *in vivo* συμπεριφοράς και, ως εκ τούτου, οι συστάσεις όπως η αναστολή και ο ανασχηματισμός των προϊόντων πρέπει να ισχύουν μόνο για τα προϊόντα για τα οποία η *in vitro* αλληλεπίδραση είναι τέτοιου μεγέθους που να θεωρείται ότι τα προϊόντα θέτουν σοβαρούς κινδύνους για τους ασθενείς.

Στους λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης ο ΚΑΚ επικαλείται ως παράδειγμα δυνητικά σημαντικής κλινικής αλληλεπίδρασης ένα ανταγωνιστικό προϊόν στο οποίο η αποδέσμευση οξυκοδόνης επιταχύνεται με την παρουσία οινόπνευματος. Σύμφωνα με τα δεδομένα για το ανταγωνιστικό προϊόν που παρουσιάστηκαν από τον ΚΑΚ στο πλαίσιο της επανεξέτασης, το εν λόγω προϊόν αρχίζει να εμφανίζει επιταχυνόμενη αποδέσμευση της δραστικής του ουσίας μετά από περίπου 30 λεπτά από την έκθεση στο οινόπνευμα και θεωρείται ότι αποδεσμεύει 76,5% της δόσης οξυκοδόνης εντός χρονικού διαστήματος μίας ώρας από την έκθεση σε οινόπνευμα συγκέντρωσης περίπου 24%. Ένα προϊόν με αυτήν την εικόνα διάλυσης δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι συμπεριφέρεται ως σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης.

Ωστόσο, μια παρόμοια μελέτη διάλυσης του 2007 κατέδειξε ότι στα 60 λεπτά ο βαθμός διάλυσης του προϊόντος αναφοράς (το οποίο θεωρείται από τον ΚΑΚ ως ασφαλές προϊόν) απουσία οινόπνευματος ήταν ουσιαστικά υψηλότερος από τον βαθμό διάλυσης του ανταγωνιστικού προϊόντος σε οινόπνευμα 20%.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στα δεδομένα που παρουσιάστηκαν από τον ΚΑΚ για το εν λόγω ανταγωνιστικό προϊόν, η πιο έντονη επίδραση του οινόπνευματος δεν παρατηρείται με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση οινόπνευματος που εξετάστηκε (40%) αλλά στις συγκεντρώσεις μεταξύ 28%-32%. Το γεγονός αυτό αντανακλά τους περιορισμούς των δεδομένων που υποβλήθηκαν.

Από όλα τα προαναφερθέντα, περιλαμβανομένων των περιορισμών των διαθέσιμων δεδομένων και της υπάρχουσας επιστημονικής γνώσης, προκύπτει ότι επί του παρόντος η επιτροπή δεν μπορεί να διατυπώσει γενικές συστάσεις για τα ισχύοντα κριτήρια αποδοχής σε ό,τι αφορά την κλινική σημασία των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με το οινόπνευμα.

Ο ΚΑΚ έκρινε επίσης, στους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλε, ότι η γνώμη της CHMP είναι ασυνεπής με την προσέγγισή της για τις αλληλεπιδράσεις με το οινόπνευμα έναντι των αλληλεπιδράσεων με την τροφή.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η τροφή μπορεί να έχει επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους των φαρμακευτικών προϊόντων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ως προς αυτό ότι οι επιδράσεις των αλληλεπιδράσεων με την τροφή μετρώνται *in vivo* και, συνεπώς, τα δεδομένα για τις αλληλεπιδράσεις με την τροφή αντανακλούν, επί του παρόντος, με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια το πραγματικό εύρος της αλληλεπίδρασης. Οι αλληλεπιδράσεις με την τροφή λαμβάνονται υπόψη και αντανακλώνται στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης προς όφελος των ασθενών και των συνταγογράφων.

Σε ό,τι αφορά το οινόπνευμα, η πλειονότητα των διαθέσιμων δεδομένων σχετίζεται μόνο με δοκιμές *in vitro* και, συνεπώς, δεν μπορεί να θεωρηθεί, για τους λόγους που αναφέρθηκαν ανωτέρω, ότι αναπαράγονται και *in vivo*. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η προτεινόμενη φαρμακοδυναμική προειδοποίηση αποτρέπει ήδη τη συντρέχουσα χρήση με οινόπνευμα, καθώς επίσης και τους περιορισμούς των δεδομένων *in vitro* και των δυσκολιών στην ερμηνεία τους από τους συνταγογράφους, η πλειοψηφία των μελών της επιτροπής διατύπωσε τη γνώμη ότι η προσθήκη προειδοποίησης φαρμακοκινητικής

αλληλεπίδρασης με βάση τα δεδομένα *in vitro* δεν ευνοεί τη σαφήνεια του μηνύματος στους ασθενείς και τους συνταγογράφους σε ό,τι αφορά την ανάγκη αποφυγής της συντρέχουσας χρήσης με οινόπνευμα.

Ως εκ τούτου, διατυπώνεται το συμπέρασμα ότι η προσέγγιση δεν είναι ασυνεπής, πρώτον επειδή στην περίπτωση του οινόπνευματος η σύσταση για μη λήψη του προϊόντος μαζί με οινόπνευμα διατυπώνεται πάντα ασχέτως του σκευάσματος και, δεύτερον, επειδή αντιθέτως με το οινόπνευμα, οι πληροφορίες στις ΠΧΠ σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με την τροφή αντανακλούν τις μελέτες *in vivo* και, συνεπώς, έχουν σαφή προστιθέμενη αξία για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς.

4. Η γνώμη δεν είναι δεόντως αιτιολογημένη. Ειδικότερα, διατυπώθηκαν παραδοχές σχετικά με τη συμπεριφορά ορισμένων σκευασμάτων αποκλειστικά με βάση τα έκδοχα. Στο πλαίσιο αυτό, η CHMP δεν έλαβε υπόψη τις αποδείξεις που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της προφορικής ακρόασης της 23ης Ιουνίου 2010 ότι οι εν λόγω παραδοχές είναι εσφαλμένες.

Η αναμενόμενη αύξηση του βαθμού διάλυσης που παρατηρείται στα προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης είναι αποτέλεσμα του συστήματος τροποποιημένης αποδέσμευσης το οποίο καθίσταται ασταθές παρουσία οινόπνευματος. Το γεγονός αυτό σχετίζεται με τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε σκευάσματος, συγκεκριμένα με τα φυσικά χαρακτηριστικά των εκδόχων και τη διαδικασία παρασκευής. Συνεπώς, είναι σαφές ότι στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται υψηλότερη αλληλεπίδραση *in vitro*, η υψηλή διαλυτότητα των εκδόχων στο οινόπνευμα παρέχει σαφή εξήγηση της συγκεκριμένης παρατήρησης.

Στους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλε, ο ΚΑΚ επικαλέσθηκε την εργασία των *Smith et al* (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media*, *International Journal of Pharmaceutics* 398 (2010) 93-96) προκειμένου να αποδείξει ότι τα σκευάσματα δεν πρέπει να θεωρείται ότι παραμένουν ανεπηρέαστα από το οινόπνευμα χωρίς αξιολόγηση των δεδομένων.

Στην αρχική της γνώμη η CHMP δεν απεφάνθη ότι τα σκευάσματα που εξετάστηκαν δεν επηρεάστηκαν από το οινόπνευμα. Στη γνώμη αναφέρεται ρητά ότι το 50% των σκευασμάτων βρέθηκε ότι επηρεάζονται *in vitro* από το οινόπνευμα. Το υπό συζήτηση ερώτημα πάντως είναι κατά πόσον το εύρος της αλληλεπίδρασης είναι τέτοιο που να θεωρείται κλινικά σημαντικό και να αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τον ασθενή.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, ενώ οι συγγραφείς της ανωτέρω εργασίας καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι «*η in vitro διάλυση ενδέχεται να παρέχει αποδείξεις σχετικά με την ανθεκτικότητα των σκευασμάτων στην κατανάλωση οινόπνευματος*», δεν διατυπώνονται συστάσεις για συγκεκριμένα προϊόντα, δεδομένου ότι «*...απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ δοσολογικής μορφής, σκευάσματος, τύπου και τρόπου αποδέσμευσης του φαρμάκου παρουσία αιθανόλης*».

Η CHMP, μετά από την αξιολόγηση των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης και της τεκμηρίωσης που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, και λαμβάνοντας υπόψη τις γνώμες των εισηγητών, καθώς και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής και τα πορίσματα των *ad hoc* ομάδων εμπειρογνομόνων, όπως επίσης και τις ανησυχίες που διατύπωσε ο ΚΑΚ σε σχέση με το συγκεκριμένο ζήτημα, απεφάνθη ότι τα προϊόντα με επικάλυψη πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου είναι επιβλαβή υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, ενώ για τα υπόλοιπα προϊόντα πρέπει να τροποποιηθούν οι πληροφορίες του προϊόντος ώστε να συμπεριληφθεί προειδοποίηση και σύσταση για την αποφυγή συντρέχουσας χρήσης με οινόπνευμα. Κατά συνέπεια, η επιτροπή αποφάνθηκε ότι η γνώμη που εξέδωσε στις 22 Ιουλίου 2010 πρέπει να διατηρηθεί.

Λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της επισήμανσης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε για τα πόσιμα οπιοειδή προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου ΙΙΙ της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου (έντονος σταθερός πόνος ανθεκτικός σε προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές) στην αγορά της ΕΕ
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ
- Η επιτροπή έκρινε ότι η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών προϊόντων και οινόπνευματος ενδέχεται να εμφανισθεί ασχέτως σκευάσματος
- Η επιτροπή έκρινε ότι, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών που χρησιμοποιεί τα εν λόγω προϊόντα δεν απέχει από την κατανάλωση οινόπνευματος παρά τις υφιστάμενες προειδοποιήσεις και αντενδείξεις
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα προϊόντα χωρίς επικάλυψη πολυμεθακρυλικού - κίτριου τριαιθυλίου, ως μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης, δεν υποδεικνύουν σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα που να θεωρείται επιβλαβής υπό κανονικές συνθήκες χρήσης
- Η επιτροπή έκρινε, ωστόσο, ότι καθώς ενδέχεται να υπάρχει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα, οι πληροφορίες για τα προαναφερθέντα προϊόντα πρέπει να περιγράφουν με σαφή και εναρμονισμένο τρόπο τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών προϊόντων και οινόπνευματος.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των οποίων οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιλαμβάνονται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Καθώς δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αφορά η παρούσα επανεξέταση, οι αρμόδιες εθνικές αρχές πρέπει να διασφαλίσουν την ανάληψη των κατάλληλων δράσεων για κάθε προϊόν, ανάλογα με τον μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης που έχει εγκριθεί σε κάθε κράτος μέλος.

Λόγοι αναστολής της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε για τα πόσιμα οπιοειδή προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου (έντονος σταθερός πόνος ανθεκτικός σε προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές)
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών προϊόντων και οίνοπνεύματος ενδέχεται να προκύψει ασχέτως του σκευάσματος
- Επιπλέον, η επιτροπή έκρινε ότι η εικόνα διάλυσης των προϊόντων που περιέχουν επικάλυψη πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου, ως μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης, επηρεάζεται σημαντικά από την κατανάλωση οίνοπνεύματος, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ελεγχόμενη ταχεία αποδέσμευση της πλειονότητας της δραστικής ουσίας και, κατά συνέπεια, το προϊόν εμφανίζει σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα με δυνητικά σημαντικές κλινικές επιδράσεις (π.χ. αναπνευστική καταστολή και θάνατος)
- Η επιτροπή, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, έκρινε ότι σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών που λαμβάνει τα εν λόγω προϊόντα δεν απέχει από την κατανάλωση οίνοπνεύματος παρά τις υφιστάμενες προειδοποιήσεις και αντενδείξεις και ότι, ως εκ τούτου, τα υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς το ζήτημα
- Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς το ζήτημα
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι οι ασθενείς που εκτίθενται στα προαναφερθέντα προϊόντα και καταναλώνουν ταυτόχρονα οινόπνευμα διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αναπνευστική καταστολή και θάνατος
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα πόσιμα οπιοειδή προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου με επικάλυψη πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου, ως μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης, είναι επιβλαβή υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τα πόσιμα οπιοειδή προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου με επικάλυψη πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου, ως μηχανισμό τροποποιημένης αποδέσμευσης (βλ. παράρτημα I).

Για την άρση της αναστολής, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παράσχουν αποδείξεις ότι το ανασχηματισμένο προϊόν παρουσιάζει αποδεκτή εικόνα αποδέσμευσης η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του οποίου είναι ίδια με αυτήν των επί του παρόντος εγκεκριμένων σκευασμάτων αλλά χωρίς την κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα. Το νέο σκεύασμα πρέπει να είναι εγκεκριμένο από τις εθνικές αρμόδιες αρχές των σχετικών κρατών μελών (βλ. Παράρτημα IV).