

## **ANEXO II**

*Conclusiones científicas y motivos de la suspensión/modificación de los resúmenes de las características del producto, de los prospectos y el etiquetado presentados por la Agencia Europea de Medicamentos*

## Conclusiones científicas

**Resumen general de la evaluación científica de los productos opiáceos orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor (dolor intenso sostenido resistente a los fármacos anteriores) (véase Anexo I)**

### 1. Introducción

El 18 de septiembre de 2009, la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

En el contexto de los procedimientos de autorización de comercialización de los productos que contienen oxycodona, se pusieron de manifiesto posibles diferencias en el perfil de seguridad del producto original y de los genéricos en relación con la interacción con el alcohol. La Comisión Europea solicitó al CHMP que determinara si era necesario adoptar medidas específicas para abordar las consecuencias de la interacción entre los opiáceos fuertes en presentaciones orales de liberación modificada y el alcohol.

Por consiguiente, la Comisión Europea solicitó al CHMP que emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización para los medicamentos orales de liberación modificada autorizados pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor (dolor intenso sostenido resistente a los fármacos anteriores) (medicamentos que contienen morfina, oxycodona, fentanilo e hidromorfona) debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Los productos de liberación modificada son formulaciones complejas diseñadas para liberar los fármacos de forma controlada con el fin de lograr los perfiles de eficacia y de seguridad deseados. Si, no obstante, el sistema de liberación modificada resulta afectado por un factor o sustancia externos (como el alcohol), es posible que se libere una gran cantidad del principio activo en poco tiempo, de forma que el medicamento se asemejaría a una forma farmacéutica de liberación inmediata. Este efecto se denomina «absorción rápida de la dosis».

Para evaluar el potencial de absorción rápida de cada producto, se pidió a los TAC de los medicamentos pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor intenso que presentaran datos sobre sus productos. El nivel III de la escala de la OMS incluye fentanilo, hidromorfona, morfina y oxycodona, pero actualmente no hay ningún producto oral de liberación modificada que contenga fentanilo autorizado en la UE, ya que la administración oral de fentanilo no es viable debido al notable efecto de primer paso.

### 2. Cuestiones relativas a la calidad

Se presentaron los datos de disolución de dos sistemas diferentes de liberación controlada de hidromorfona, cuatro sistemas de liberación controlada de oxycodona y siete sistemas de liberación controlada que contenían morfina.

De los productos evaluados, se comprobó que el 50% de las formulaciones resultaban afectadas por soluciones de alcohol *in vitro*. El efecto del alcohol sobre la velocidad de disolución fue leve en la mayoría de los casos, excepto con una formulación de morfina (cápsulas de morfina administradas una vez al día). Esta formulación de morfina con recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de liberación modificada es uno de los productos identificados con los que podría producirse una absorción rápida de la dosis si se tomaran con alcohol. Los datos *in vitro* mostraron una liberación del 80% del fármaco en 15 minutos en una solución de alcohol al 20%. La formulación basada en el polimetacrilato-trietilcitrato es sumamente sensible al alcohol y sus propiedades de liberación modificada se destruyen poco después de la exposición, lo que hace que se asemeje a una formulación de liberación inmediata.

Un producto que contenía hidromorfona y un sistema de liberación prolongada con un copolímero de metacrilato amónico de tipo B (Eudragit RS) también sufrió un efecto significativo de las concentraciones elevadas de alcohol en una disolución *in vitro*. Este producto no ha llegado a comercializarse.

Los restantes sistemas no resultaron afectados significativamente por el alcohol.

### 3. Cuestiones clínicas

En cuanto a la mayoría de los productos evaluados, sólo se presentaron datos *in vitro*. En un número limitado de casos, el TAC también facilitó los resultados de estudios *in vivo* o una evaluación de los informes de acontecimientos adversos que pudieron haber estado relacionados con el consumo simultáneo de alcohol.

Los estudios *in vivo* realizados con una formulación de hidromorfona basada en un copolímero de metacrilato amónico de tipo B (Eudragit RS) confirmaron los datos *in vitro* existentes que indicaban que el alcohol afecta a la formulación.

En otro estudio realizado con una formulación de hidromorfona basada en acetato de celulosa 398-10 y una formulación con Macrogol 3350 se confirmaron las conclusiones de los estudios *in vitro* en el sentido de que el efecto del alcohol administrado simultáneamente sobre los parámetros FC es bastante limitado.

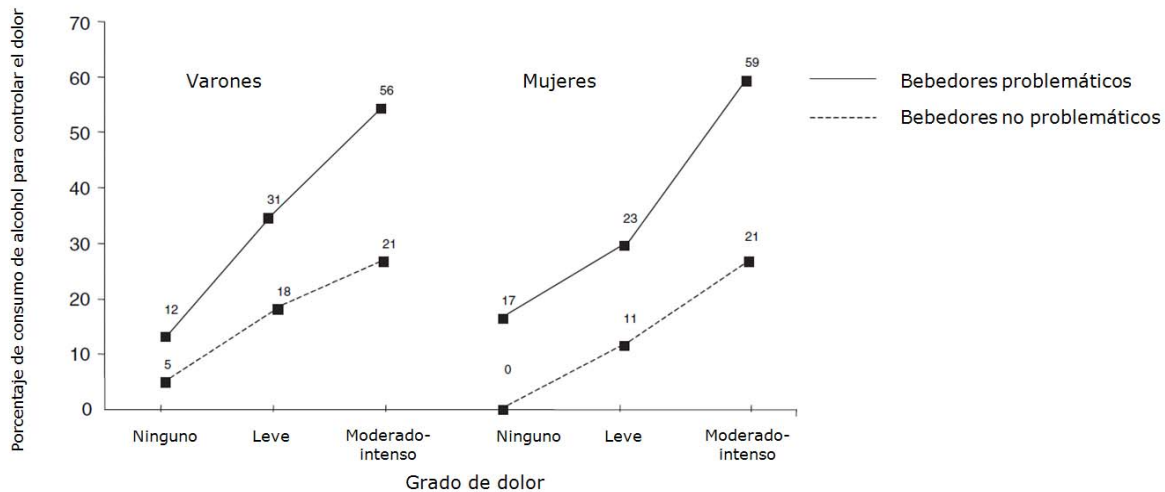
Los resultados del único estudio con un producto con morfina (formulación con etilcelulosa N-50, copolímero de ácido metacrílico de tipo C, polietilenglicol 6000 y dietil ftalato) indican que una cantidad relativamente grande de alcohol apenas tiene efectos *in vivo*.

Se ha notificado un escaso número de casos de interacción entre el alcohol y los productos opiáceos; la mayoría de las notificaciones consistieron en sobredosis intencionadas o abusos junto con otros productos y algunas fueron mortales. Teniendo en cuenta el tipo de producto y la población de pacientes implicada, se admite que la infranotificación es considerable.

El consumo de alcohol es frecuente en los pacientes con dolor crónico debido a que reduce la percepción del dolor. En la bibliografía científica, se dice que el consumo de alcohol es un mecanismo de afrontamiento para hacer frente al estrés asociado al dolor.

Esto puede empeorar aún más por el hecho de que muchos pacientes con dolor crónico también presentarán depresión. La depresión y el dolor coexistentes tienen repercusiones mucho mayores que cualquiera de estos trastornos por separado y, en los pacientes con dolor, la depresión se asocia a más focos de dolor, una mayor intensidad del dolor, una duración más prolongada del dolor y una mayor probabilidad de respuesta deficiente al tratamiento (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 Octubre; 70(8): 890-897).

Brennan et al. evaluaron la asociación entre el dolor y el consumo de alcohol en una cohorte de 401 ancianos con diferentes conductas relacionadas con la bebida (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Se incluyeron bebedores problemáticos y bebedores no problemáticos. Ambos grupos indicaron que consumían alcohol para controlar el dolor, aunque los bebedores no problemáticos lo hacían en menor medida (véase la figura 1). El dolor en el período basal fue un factor predictivo significativo del consumo de alcohol en el período de seguimiento de 3 años.



**Figura I** Consumo de alcohol para controlar el dolor entre los bebedores problemáticos y no problemáticos

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

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

Aunque podría sostenerse que los pacientes pueden beber menos alcohol como estrategia de automedicación si reciben un tratamiento suficiente con analgésicos como los opiáceos, los resultados de una encuesta danesa sobre salud publicada recientemente (Ekholm et al., *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) revelan un patrón de comportamiento diferente. En este estudio, se preguntó a los sujetos por la cantidad de alcohol que habían consumido en la última semana y por la frecuencia con la que habían bebido en exceso en el último mes (5.292 encuestados). Alrededor del 20% de los encuestados comunicaron que tenían dolor crónico (>6 meses). La asociación entre el dolor crónico y el consumo de alcohol se resume en la siguiente tabla.

**Tabla 2**

Resultados de los análisis de regresión logística multifactorial que demuestran la asociación entre el dolor crónico y el consumo de alcohol

	%	OR <sup>a</sup>	IC del 95%	n
<i>Consumo elevado de alcohol<sup>b</sup></i>				
Total	14,2			5159
Dolor crónico y uso de opiáceos	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Dolor crónico sin uso de opiáceos	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Sin dolor crónico	14,4	1		4097
<i>Excesos de bebida al menos una vez al mes<sup>c</sup></i>				
Total	48,8			5186
Dolor crónico y uso de opiáceos	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Dolor crónico sin uso de opiáceos	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Sin dolor crónico	50,9	1		4113
<i>Consumo de alcohol menos de una vez al mes</i>				
Total	17,1			5178

Dolor crónico y uso de opiáceos	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Dolor crónico sin uso de opiáceos	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Sin dolor crónico	15,6	1		4107

- a Ajustado respecto al sexo, la edad y la combinación de educación escolar y formación profesional.  
b Consumo semanal: varones, >21 bebidas: mujeres, >14 bebidas.  
c Cinco bebidas o más en una ocasión

Los pacientes que reciben tratamiento con opiáceos tienden a beber menos alcohol que los que no toman opiáceos. Sin embargo, un porcentaje importante de los pacientes con dolor crónico que utilizan opiáceos todavía comunica un consumo elevado de alcohol (10,8%) y excesos de bebida al menos una vez al mes (22,3%), a pesar de las advertencias existentes.

#### 4. Relación entre beneficio y riesgo

Tras analizar todos los datos presentados, se puede concluir que la inmensa mayoría de los productos opiáceos orales de liberación modificada en la Unión Europea no presentan una interacción clínicamente significativa con el alcohol.

Aunque puede producirse una interacción farmacodinámica con el alcohol independientemente de la formulación, en la mayoría de los casos la interacción farmacocinética no será clínicamente significativa como para justificar otras medidas además de las que figuran en el texto propuesto para la información del producto. El 50% de las formulaciones evaluadas se ven afectadas por soluciones con alcohol *in vitro*, pero en la mayoría de los casos, los efectos del alcohol sobre la velocidad de disolución son leves.

La excepción es una formulación de morfina que utiliza un recubrimiento de **polimetacrilato-trietilcitrato** como mecanismo de liberación modificada, ya que podría producirse una absorción rápida de la dosis si se toma con alcohol. El perfil de disolución de este producto (80% de la sustancia disuelta en alcohol al 20% en menos de 15 min) está fuera del límite fijado en la Ph. Eur. para los productos de liberación convencional (no menos del 75% del principio activo disuelto en 45 minutos). Además, dado que el medicamento basado en este mecanismo de liberación está pensado para administrarse una vez al día, el contenido de morfina es alto y, por tanto, el riesgo de acontecimientos adversos tras la absorción rápida de la dosis también es mayor.

También se observó un efecto significativo en una formulación con hidromorfona administrada una vez al día, que no se comercializa en la UE.

A la vista de los datos disponibles, incluidos los datos publicados sobre el consumo de alcohol en los pacientes tratados con opiáceos, el Comité opina que las advertencias y contraindicaciones actuales no son suficientes para proteger a los pacientes de la interacción significativa con el alcohol observada con la formulación que contiene polimetacrilato-trietilcitrato. El Comité opina también que la adopción de otras medidas de minimización del riesgo no serviría para abordar debidamente este problema.

Por consiguiente, los pacientes que tomen esta formulación particular están expuestos a un riesgo significativamente mayor de sufrir reacciones adversas graves como depresión respiratoria y muerte.

En cuanto al resto de opiáceos fuertes en formulaciones orales de liberación modificada en el mercado europeo (formulaciones que no contienen polimetacrilato-trietilcitrato), no se identificó ningún riesgo significativo de absorción rápida de la dosis debido al consumo de alcohol. Sin embargo, con todos estos medicamentos puede producirse una interacción farmacodinámica, lo que debe mencionarse en la información del producto de manera coherente. Aunque el RCP de la mayoría de los productos ya contiene advertencias y referencias a esta interacción, el texto debe armonizarse para garantizar el mismo grado de conocimiento.

La evaluación realizada como parte de este procedimiento proporcionó una visión de conjunto de los sistemas de liberación modificada utilizados en la Unión Europea en los productos opiáceos orales. No todos los TAC de opiáceos orales de liberación modificada incluidos en el nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor que se comercializan en Europa presentaron datos y, por tanto, no

puede garantizarse que se hayan evaluado todos los productos aprobados en la UE. En consecuencia, las autoridades competentes nacionales deberán determinar, basándose en el mecanismo de liberación modificada de los productos aprobados en el Estado miembro correspondiente, las medidas oportunas que han de adoptarse en relación con cada producto.

## 5. Procedimiento de revisión

Tras el dictamen del CHMP de 22 de julio de 2010, un TAC presentó motivos detallados para solicitar la revisión del dictamen.

El TAC manifestó su opinión de que:

1. El CHMP no había considerado la cuestión del riesgo adicional que representan las formulaciones de liberación modificada de opiáceos para los pacientes, por ser más vulnerables a los efectos del alcohol que el producto de referencia sin ofrecer ningún beneficio adicional a los pacientes.
2. En el dictamen no tuvo en cuenta la recomendación de sus propios grupos de trabajo, el EWP y el QWP, que habían sido consultados por el CMD(h), ni tampoco dio razones de peso para pasar por alto dicha recomendación.
3. Las conclusiones del CHMP fueron arbitrarias. En primer lugar, el dictamen no contiene ninguna información relativa a los criterios de aceptación que deben aplicarse respecto a la importancia clínica de las interacciones farmacocinéticas con el alcohol. En segundo lugar, el enfoque adoptado por el CHMP respecto a la interacción con el alcohol no es coherente con el que aplica a las interacciones con alimentos.
4. El dictamen no estuvo bien fundamentado. En concreto, se hicieron una serie de supuestos sobre el comportamiento de algunas formulaciones basándose exclusivamente en los excipientes; en este sentido, el CHMP no tuvo en cuenta las pruebas presentadas en la comparecencia oral de 23 de junio de 2010 para demostrar que esos supuestos son erróneos.

A petición del TAC, el CHMP convocó una reunión de expertos ad hoc, entre ellos expertos en tecnología y ciencia de la formulación, farmacocinética y práctica clínica/médica, para iniciar un procedimiento consultivo de cara a la preparación de las respuestas a preguntas concretas sobre los motivos de la revisión.

Una vez evaluados los motivos detallados presentados por el TAC, los informes de evaluación de los ponentes, las conclusiones del grupo de expertos ad hoc y las dudas expresadas por el TAC con relación a las conclusiones de dicho grupo y toda la información presentada durante el procedimiento de arbitraje, el CHMP examinó uno a uno los motivos alegados:

- 1. El CHMP no había considerado la cuestión del riesgo adicional que representan las formulaciones de liberación modificada de opiáceos para los pacientes, por ser más vulnerables a los efectos del alcohol que el producto de referencia sin ofrecer ningún beneficio adicional a los pacientes.**

El CHMP consideró la cuestión del riesgo adicional para los pacientes en su dictamen inicial y, en consecuencia, adoptó la recomendación de suspender y modificar las formulaciones cuando la interacción sea de una magnitud tal que los productos puedan considerarse esencialmente similares a una formulación de liberación inmediata (aunque contengan la dosis de opiáceos correspondiente a una formulación de liberación modificada). En este contexto, el hecho de que el producto vaya a ser administrado una o dos veces al día puede tener su importancia, debido a las dosis más altas que suelen contener las formulaciones administradas una vez al día.

Además, el CHMP se mostró de acuerdo en incluir una advertencia farmacodinámica para todos los productos comercializados en Europa. Esta medida se justifica por la interacción farmacodinámica que puede ocurrir entre los productos opiáceos y el alcohol, independientemente de la formulación. El Comité consideró también la posibilidad de incluir una advertencia farmacocinética cuando se sospeche un cierto grado de interacción adicional de la formulación. En este sentido, se señaló que la correlación *in vitro* - *in vivo* no está clara en la mayoría de los casos y que, por tanto, no puede darse por hecho la existencia de una interacción farmacocinética. Así lo demuestran claramente los datos existentes sobre un producto específico que presenta una importante interacción *in vitro*, pero también unos

parámetros farmacocinéticos que no difieren significativamente cuando el producto se toma con agua o con alcohol (etilcelulosa N-50, copolímero de ácido metacrílico tipo C, polietilén glicol 6000 y dietil ftalato).

El Comité reflexionó asimismo sobre la utilidad, para los médicos y los pacientes, de incluir una advertencia farmacocinética en la Información del Producto que haga referencia a los datos *in vitro*. Tras considerar que la advertencia farmacodinámica propuesta ya desaconseja el consumo simultáneo de alcohol, y después de haber examinado también las limitaciones de los datos *in vitro* y las dificultades que encuentran los médicos para su interpretación, la mayoría del Comité opinó que la inclusión de una advertencia sobre la interacción farmacocinética basada en una descripción de los datos *in vitro* no favorecería la claridad del mensaje enviado a pacientes y médicos sobre la necesidad de evitar el consumo simultáneo de alcohol.

**2. En el dictamen no tuvo en cuenta la recomendación de sus propios grupos de trabajo, el EWP y el QWP, que habían sido consultados por el CMD(h), ni tampoco dio razones de peso para pasar por alto dicha recomendación.**

Cuando adoptó su dictamen de 22 de julio de 2010 relativo a este procedimiento, el CHMP conocía perfectamente las posiciones de los distintos grupos de trabajo. El QWP recomendó que, en la medida de lo posible, se desarrollaran formulaciones que evitaran una incompatibilidad fisicoquímica con el alcohol. De no ser posible lo anterior, el QWP recomendó que se incluyera un texto diferenciado en la Información del Producto. El EWP planteó, para su consideración, la cuestión de qué se entiende por una interacción clínicamente significativa. El EWP recomendó que se considerara el peor escenario posible, consistente en unos tiempos de residencia gástrica de 1-2 horas y la posible exposición a altas concentraciones de alcohol. En consecuencia, el EWP recomendó que, cuando se observara una liberación acelerada del medicamento, se considerara la inclusión de advertencias en el etiquetado y estrategias de gestión de riesgos.

En sus motivos detallados para solicitar la revisión del dictamen, el TAC hizo referencia a un análisis estadístico que había confirmado diferencias en el comportamiento del producto genérico y su producto original en presencia de alcohol. Esta cuestión queda fuera del ámbito del presente procedimiento y no aporta ninguna información relevante al tema que se está tratando. Más que confirmar que el compuesto genérico y el compuesto original son bioequivalentes, lo importante en esta revisión es considerar si el efecto observado *in vitro* constituye un riesgo inaceptable para los pacientes.

En su evaluación, el Comité tuvo en cuenta los datos correspondientes a distintos puntos temporales. La probabilidad de una interacción importante tras el consumo de alcohol disminuye paulatinamente con el tiempo debido al efecto de dilución de las secreciones gástricas y la saliva, así como el vaciado gástrico. Lo anterior se ha demostrado con mediciones de las concentraciones de etanol en el estómago y el duodeno tras el consumo de alcohol en voluntarios sanos. Las concentraciones gástricas de etanol disminuyen rápidamente después del consumo de alcohol en un 70% en 10 minutos (Levitt et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). En presencia de alimentos se retrasa el vaciado gástrico de alcohol, pero éste sigue siendo significativo (50-60% en 1 hora, Levitt, 1997, y Cortot et al., *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

**3. Las conclusiones del CHMP fueron arbitrarias. En primer lugar, el dictamen no contiene ninguna información relativa a los criterios de aceptación que deben aplicarse respecto a la importancia clínica de las interacciones farmacocinéticas con el alcohol. En segundo lugar, el enfoque adoptado por el CHMP respecto a la interacción con el alcohol no es coherente con el que aplica a las interacciones con alimentos.**

El dictamen no facilita información sobre los criterios de aceptación que deben aplicarse en relación con la importancia clínica de las interacciones farmacocinéticas, porque actualmente no existen criterios de aceptación armonizados que puedan aplicarse en este contexto.

Además, la correlación IVIV es todavía dudosa para la mayoría de los productos. De lo anterior se deduce que los datos presentados sobre los efectos *in vitro* del alcohol en el perfil de disolución de estos productos no son necesariamente un factor de predicción fiable del comportamiento *in vivo* y, por consiguiente, recomendaciones como la suspensión y modificación de la formulación de los productos deben adoptarse únicamente cuando la interacción sea de una magnitud tal que los productos puedan considerarse un peligro grave para los pacientes.

En sus motivos detallados para solicitar la revisión, el TAC hizo referencia a un producto de la competencia en el que la liberación de oxicodona se acelera en presencia de alcohol, como ejemplo de una interacción que puede ser clínicamente significativa. Según los datos presentados por el TAC en la solicitud de revisión, ese producto de la competencia empieza a exhibir una liberación acelerada del principio activo aproximadamente 30 minutos después de la exposición al alcohol y libera el 76,5% de la dosis de oxicodona en el plazo de una hora cuando se expone a concentraciones de alcohol cercanas al 24%. No se puede considerar que un producto con este perfil de disolución se comporte como una formulación de liberación inmediata.

Sin embargo, en un estudio similar de disolución realizado en 2007 se demostró que, al cabo de 60 minutos, la velocidad de disolución del producto de referencia (considerado por el TAC como un producto seguro) en ausencia de alcohol era, de hecho, mayor que la velocidad de disolución del producto de la competencia cuando se exponía a concentraciones de alcohol del 20%.

Hay que destacar que, según los datos presentados por el TAC sobre ese producto de la competencia, el efecto más pronunciado del alcohol no se observa con las concentraciones más altas de alcohol probadas (40%), sino con concentraciones de entre el 28% y el 32%. Esto demuestra a su vez las limitaciones de los datos presentados.

De todas las anteriores consideraciones, incluidas las limitaciones de los datos existentes y los conocimientos científicos actuales, se deduce que el Comité no puede, por ahora, hacer recomendaciones generales sobre los criterios de aceptación que deben aplicarse respecto a la importancia clínica de las interacciones farmacocinéticas con el alcohol.

El TAC consideró además, en sus motivos para solicitar la revisión, que el CHMP es incoherente en el enfoque adoptado en su dictamen respecto al alcohol y el adoptado anteriormente respecto a las interacciones con alimentos.

Se sabe que los alimentos pueden alterar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos. En ese sentido, es importante señalar que los efectos de las interacciones con alimentos se evalúan *in vivo* y, por consiguiente, que los datos sobre los efectos de los alimentos reflejan, con la máxima exactitud posible, la magnitud real de dicha interacción. En el RCP y el prospecto se tienen en cuenta y se mencionan las interacciones con alimentos, para información de pacientes y médicos.

En el caso del alcohol, la mayoría de los datos disponibles se refieren únicamente a estudios realizados *in vitro*, y por consiguiente no puede suponerse, por las razones antes explicadas, que sean directamente reproducibles *in vivo*. Tras considerar que la advertencia farmacodinámica propuesta ya desaconseja el consumo simultáneo de alcohol, y después de haber examinado también las limitaciones de los datos *in vitro* y las dificultades que encuentran los médicos para su interpretación, la mayoría del Comité opinó que la inclusión de una advertencia sobre la interacción farmacocinética basada en una descripción de los datos *in vitro* no favorecería la claridad del mensaje enviado a pacientes y médicos sobre la necesidad de evitar el consumo simultáneo de alcohol.

Se concluye, por consiguiente, que ese enfoque no es coherente, en primer lugar, porque en el caso del alcohol, siempre se recomendará no mezclar el producto con alcohol, independientemente de la formulación. En segundo lugar, porque al contrario que el alcohol, la información del RCP sobre las interacciones con alimentos se deriva de estudios *in vivo* y, por consiguiente, tiene un claro valor añadido para el médico y el paciente.

**4. El dictamen no estuvo bien fundamentado. En concreto, se hicieron una serie de supuestos sobre el comportamiento de algunas formulaciones basándose exclusivamente en los excipientes; en este sentido, el CHMP no tuvo en cuenta las pruebas presentadas en la comparecencia oral de 23 de junio de 2010 para demostrar que esos supuestos son erróneos.**

El aumento esperado en la velocidad de disolución observada con los productos de liberación modificada se debe a que el sistema de liberación modificada se vuelve inestable en presencia de alcohol. Este efecto tiene que ver con las particularidades de cada formulación, es decir, las características físicas de los excipientes y el proceso de fabricación. No obstante, en los casos en que se ha observado un mayor grado de interacción *in vitro*, la elevada solubilidad en alcohol de los excipientes explica claramente esa observación.



El TAC mencionó en sus motivos para solicitar la revisión del dictamen un artículo de Smith et al. (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media*, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) para ilustrar que no debe descartarse que las formulaciones se vean afectadas por el alcohol sin haber evaluado los datos.

En su dictamen inicial, el CHMP no descartó que las formulaciones analizadas interaccionaran con el alcohol. En el dictamen se decía claramente que el 50% de las formulaciones se veían afectadas por el alcohol *in vitro*. La cuestión que se debate ahora, sin embargo, es si la interacción es de una magnitud tal que puede suponerse que tiene importancia clínica y que representa un peligro grave para el paciente.

Debe decirse que, si bien los autores del artículo antes mencionado llegan a concluir que *«la disolución in vitro puede demostrar la robustez de las formulaciones frente al alcohol ingerido»*, no hacen ninguna recomendación sobre productos concretos porque *«...hace falta más investigación para entender la relación entre forma farmacéutica, formulación y configuración del producto y liberación del fármaco en presencia de etanol.»*

El CHMP, después de examinar los motivos detallados de la revisión y los argumentos presentados por el TAC, y tras haber considerado las opiniones de los ponentes, el debate científico en el seno del Comité y las conclusiones del grupo de expertos *ad hoc*, así como las dudas planteadas por el TAC a este respecto, concluyó que los productos con recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato son nocivos en condiciones normales de uso y que, para los restantes productos, se debe modificar la Información del Producto para incluir una advertencia y la recomendación de evitar el consumo simultáneo de alcohol. En consecuencia, el Comité opina que debe mantenerse su dictamen de 22 de julio de 2010.

## Motivos de la modificación de los resúmenes de las características del producto, el prospecto y el etiquetado

Considerando que

- el Comité examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los opiáceos orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor (dolor intenso sostenido resistente a los fármacos anteriores) en el mercado de la UE;
- el Comité estudió todos los datos disponibles presentados por los TAC;
- el Comité consideró que puede producirse una interacción farmacodinámica de los productos opiáceos con el alcohol, con independencia de la formulación;
- el Comité, basándose en la bibliografía publicada, consideró que un porcentaje importante de la población de pacientes que utiliza estos productos no se abstiene de consumir alcohol a pesar de las advertencias y contraindicaciones actuales;
- el Comité consideró que los productos sin un recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de liberación modificada no parecen mostrar una interacción significativa con el alcohol que se considere nociva en condiciones normales de uso;
- el Comité consideró, sin embargo, que dado que podía producirse una interacción farmacodinámica con el alcohol, la información de los productos mencionados anteriormente debe describir de forma clara y armonizada la interacción farmacodinámica entre los opiáceos y el alcohol.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de la autorización de comercialización de los medicamentos; las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto se incluyen en el Anexo III.

Como no se presentaron datos sobre todos los medicamentos afectados por esta revisión, las autoridades competentes nacionales deberán determinar, basándose en el mecanismo de liberación modificada de los productos aprobados en el Estado miembro correspondiente, las medidas oportunas que han de adoptarse en relación con cada producto

## Motivos de la suspensión de la autorización de comercialización

Considerando que

- el Comité examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los opiáceos orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor (dolor intenso sostenido resistente a los fármacos anteriores);
- el Comité estudió todos los datos disponibles presentados por los TAC;
- el Comité observó que puede producirse una interacción farmacodinámica entre los productos opiáceos y el alcohol con independencia de la formulación;
- además, el Comité consideró que el perfil de disolución de los productos que contienen un recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de liberación modificada resulta afectado notablemente por la presencia del alcohol, lo que da lugar a una rápida liberación incontrolada de la mayor parte del principio activo, por lo que el producto presenta una interacción significativa con el alcohol y efectos clínicos potencialmente importantes (por ejemplo, depresión respiratoria y muerte);
- el Comité, basándose en la bibliografía publicada, consideró que un porcentaje importante de la población de pacientes que utiliza estos productos no se abstiene de consumir alcohol a pesar de las advertencias y contraindicaciones existentes y que, por tanto, las medidas existentes de minimización del riesgo no abordan debidamente este problema;
- el Comité opinó también que la adopción de otras medidas de minimización del riesgo no serviría para afrontar debidamente el problema;
- el Comité consideró, por tanto, que los pacientes expuestos a los productos mencionados anteriormente y al consumo concomitante de alcohol tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir reacciones adversas graves como depresión respiratoria y muerte;
- el Comité señaló que los opiáceos orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor que contienen un recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de liberación modificada son perjudiciales en las condiciones normales de uso de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

En consecuencia, el CHMP ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los productos opiáceos orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor que contienen un recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato como mecanismo de liberación modificada (véase Anexo I).

Para que se revoque la suspensión, los titulares de la autorización de comercialización deberán aportar pruebas de que se ha modificado la formulación del producto y que éste presenta un perfil de liberación aceptable con la misma calidad, seguridad y eficacia de la formulación actualmente autorizada pero sin interacciones clínicamente significativas con el alcohol. La nueva formulación deberá ser aprobada por las autoridades competentes nacionales de los Estados miembros afectados (véase Anexo IV).