

## **II. MELLÉKLET**

***Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos következtetések, az alkalmazási előírások, a betegtájékoztató és a címkeszöveg felfüggesztésének/módosításának indoklása***

# Tudományos következtetések

**A WHO-skála szerinti III. szinthez tartozó fájdalom (a korábbi gyógyszerekre nem reagáló, intenzív, tartósan fennálló fájdalom) kezelésére szolgáló, módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények tudományos értékelésének átfogó összegzése (lásd az I. mellékletet)**

## 1. Bevezetés

2009. szeptember 18-án az Európai Bizottság elindított egy, a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést.

Az oxikodon tartalmú készítmények forgalomba hozatalának engedélyezési eljárása során felmerült, hogy különbségek lehetnek az originális és a generikus készítmények biztonságossági jellemzőiben az alkohollal való kölcsönhatás tekintetében. Ezt követően az Európai Bizottság felkérte a CHMP-t annak megállapítására, hogy szükség van-e specifikus intézkedésekre az erős hatású, módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények, valamint az alkohol közötti kölcsönhatás következményeit illetően.

Az Európai Bizottság ezért felkérte a CHMP-t, adjon véleményt arról, hogy a WHO-skála szerinti III. szintű fájdalom (a korábbi gyógyszerekre nem reagáló, intenzív, tartósan fennálló fájdalom) kezelésére szolgáló, engedélyezett, módosított hatóanyagleadású orális (morfin, oxikodon, fentanil és hidromorfon tartalmú) gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A módosított hatóanyagleadású készítmények összetett adagolási formák, amelyeket úgy dolgoztak ki, hogy a kívánt hatásossági és biztonsági jellemzők elérése céljából szabályozott módon szabadítsák fel a gyógyszereket. Ha azonban a módosított hatóanyagleadású rendszert külső tényező vagy anyag (például alkohol) befolyásolja, akkor lehetséges, hogy a hatóanyag nagy mennyisége rövid időn belül felszabadul, ezáltal a készítmény az azonnali hatóanyagleadású adagolási formákhoz lesz hasonló. Ez a hatás „dózisdömpingként” ismert.

Az egyes készítmények esetében a dózisdömping lehetőségének megvizsgálása érdekében a WHO-skála szerinti III. szintű súlyos fájdalom kezelésére szolgáló készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjait felkérték, hogy nyújtsák be a készítményeikre vonatkozó adatokat. A WHO-skála szerinti III. szintbe tartozó készítmények közé tartozik a fentanil, a hidromorfon, a morfin és az oxikodon, az EU-ban azonban jelenleg nincs engedéllyel rendelkező fentanil tartalmú módosított hatóanyagleadású orális készítmény, mivel a kifejezett first-pass effektus miatt a fentanil orális adagolása nem kivitelezhető.

## 2. Minőségi kérdések

Kioldódási adatokat nyújtottak be a hidromorfon két különböző szabályozott hatóanyagleadású rendszere, az oxikodon négy különböző szabályozott hatóanyagleadású rendszere, és hét különböző, morfintartalmú szabályozott hatóanyagleadású rendszer tekintetében.

A vizsgált készítmények közül a formulációk ötven százalékánál állapították meg, hogy azokat az alkohololdatok *in vitro* befolyásolják. A legtöbb esetben enyhe volt az alkohol hatása az oldódási sebességre, kivéve egy morfinformulációt (naponta egyszer alkalmazandó morfin kapszula). Erről a morfinformulációról – amely a módosított hatóanyagleadást biztosító mechanizmusként polimetakrilát-trietil-citrát bevonattal rendelkezik – megállapították, hogy esetében dózisdömping léphet fel, amennyiben alkohollal veszik be. Az *in vitro* adatok a gyógyszer 80%-os felszabadulását mutatták 15 percen belül 20%-os alkohol oldatban. A polimetakrilát-trietil-citrát alapú formuláció igen érzékeny az alkohollal szemben. Módosított hatóanyagleadási jellemzői az expozíció után röviddel megszűnnek, és a készítmény az azonnali hatóanyagleadású formulációkhoz hasonlóvá válik.

Egy hidromorfont, valamint egy B-típusú amino-metakrilát kopolimerből (Eudragit RS) álló retard rendszert tartalmazó készítmény esetében szintén jelentős hatást gyakorolt a nagy koncentrációjú alkohol az *in vitro* kioldódásra. Ez a készítmény soha nem volt forgalomban. A többi rendszert nem befolyásolta jelentős mértékben az alkohol.

### 3. Klinikai kérdések

Az értékelt készítmények többségénél csak *in vitro* adatokat nyújtottak be. Korlátozott számú esetben a forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatta *in vivo* vizsgálatok eredményeit és/vagy azokra a nemkívánatos eseményekre vonatkozó jelentések áttekintését is, amelyek összefüggésben lehetnek az egyidejű alkoholfogyasztással.

A B-típusú amino-metakrilát-kopolimer (Eudragit RS) alapú hidromorfon-formulációval végzett *in vivo* vizsgálatok megerősítették a már rendelkezésre álló *in vitro* adatokat, amelyek arra utalnak, hogy az alkohol befolyásolja a formulációt.

Egy másik, a cellulóz-acetát 398-10 és Makrogol 3350 alapú hidromorfon-formulációval végzett vizsgálat megerősítette az *in vitro* vizsgálatokból levont következtetéseket, miszerint az együtt adott alkoholnak a farmakokinetikai paraméterekre inkább csak korlátozott hatása van.

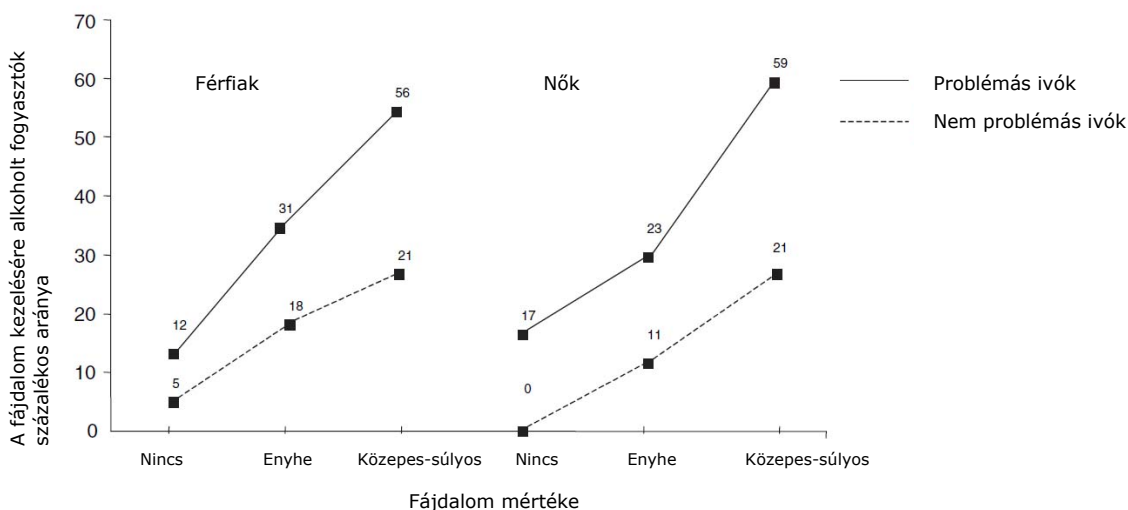
Az egyetlen olyan vizsgálat eredményei, amelyet morfinkészítménnyel (etilcellulóz N-50, C-típusú metakrilsav-kopolimer, polietilén-glikol 6000 és dietil-ftalát formuláció) végeztek, azt jelzik, hogy az alkoholnak *in vivo* szinte nincs hatása még viszonylag nagy mennyiségekben sem.

Kis számú esetben beszámoltak az alkohol és opioid készítmények közötti kölcsönhatásról, amelyek többségében szándékos túladagolás vagy visszaélés történt más készítményekkel együtt, néhány esetben halálos kimenetellel. A készítmények típusát és az érintett betegpopulációt tekintve elismert, hogy a jelentések száma különösen alacsony.

Az alkoholfogyasztás krónikus fájdalomban szenvedő betegek esetében gyakori, mivel csökkenti a fájdalomérzékelést. A tudományos irodalomban az alkoholfogyasztást a fájdalommal járó stressz leküzdésére alkalmazott megküzdési („coping”) mechanizmusként említik.

Ezt tovább súlyosbíthatja az a tény, hogy a krónikus fájdalomtól szenvedő betegek közül sokan depressziósak is. Az egyidejűleg fennálló depresszióknak és fájdalomnak sokkal nagyobb hatása van, mint bármelyik rendellenességnek önmagában, és a fájdalomtól szenvedő betegekénél a depresszió több fájdalmas területtel, nagyobb fájdalomintenzitással, hosszabb időtartamú fájdalommal és a rossz terápiás válasz nagyobb valószínűségével jár (Bair, J. és mtsai., Psychosom Med. 2009. október; 70(8): 890–897.).

A fájdalom és az ivás közötti kapcsolatot Brennan és munkatársai értékelték egy kohorszvizsgálat során, amely 401, különböző ivási szokásokkal jellemezhető idősebb személyt foglalt magába (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777–86). A problémás és nem problémás ivókat egyaránt bevontak. A problémás és nem problémás ivók egyaránt beszámoltak arról, hogy alkoholt fogyasztottak a fájdalom kezelésére, bár az utóbbi csoport kisebb mértékben (lásd az 1. ábrát). A kiinduláskor fennálló fájdalom szignifikáns prediktív tényező volt az alkoholfogyasztás szempontjából a 3 éves utánkövetési időszakban.



I. ábra Alkoholfogyasztás a fájdalom kezelésére problémás és nem problémás ivók körében

Forrás: Brennan és mtsai., Addiction 2005; 100: 777–86

Bár lehet azzal érvelni, hogy a betegek kevesebb alkoholt fogyasztanak öngyógyszerelési stratégiájuk keretében, ha megfelelő fájdalomcsillapító kezelésben részesülnek például opioidokkal, egy közelmúltban publikált dán egészségügyi felmérés (Ekholm és mtsai. Eur J Pain 2009; 13: 606–12) eredményei azonban eltérő viselkedési mintázatokat tárt fel. Ebben a vizsgálatban az alanyokat megkérdezték arról, hogy az elmúlt héten hány alkalommal fogyasztottak alkoholt, és az elmúlt hónapban milyen gyakorisággal részesedtek le (5292 válaszadó). A válaszadók körülbelül 20%-a számolt be krónikus fájdalomról (>6 hónap). A krónikus fájdalom és az alkoholfogyasztás közötti összefüggést az alábbi táblázat foglalja össze.

## 2. táblázat

A krónikus fájdalom és az italozó viselkedés közötti összefüggést mutató többváltozós logisztikai regressziós analízisek eredményei

	%	vagy <sup>a</sup>	95% KI	ç
<i>Nagy mértékű alkoholfogyasztás<sup>b</sup></i>				
Összesen	14,2			5159
Krónikus fájdalom és opioidok alkalmazása	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Krónikus fájdalom opioidok alkalmazása nélkül	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Nincs krónikus fájdalom	14,4	1		4097
<i>Lerészegedés legalább havonta egyszer<sup>c</sup></i>				
Összesen	48,8			5186
Krónikus fájdalom és opioidok alkalmazása	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Krónikus fájdalom opioidok alkalmazása nélkül	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Nincs krónikus fájdalom	50,9	1		4113
<i>Alkoholfogyasztás havi egy alkalomnál kevesebbszer</i>				
Összesen	17,1			5178
Krónikus fájdalom és opioidok alkalmazása	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Krónikus fájdalom opioidok alkalmazása nélkül	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Nincs krónikus fájdalom	15,6	1		4107

<sup>a</sup> Korrigálva nemre, életkorra és az iskolai és szakmai képzettség együttesére.

<sup>b</sup> Heti fogyasztás: férfiak >21 ital; nők >14 ital.

<sup>c</sup> Öt vagy több ital egy alkalommal

Az opioidkezelés alatt álló betegek általában kevesebb alkoholt isznak, mint azok a betegek, akik egyáltalán nem alkalmaznak opioidokat. Az opioidokat alkalmazó, krónikus fájdalomban szenvedő betegek jelentős százaléka azonban mégis nagy mértékű alkoholbevitelről (10,8%), és legalább havi egy alkalommal előforduló lerészegedésről (22,3%) számol be a meglévő figyelmeztetések ellenére.

## 4. Haszon/kockázat mérleg

Az összes benyújtott adatot mérlegelve megállapítható, hogy az Európai Unióban forgalomban lévő módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények többsége nem mutat klinikailag jelentős kölcsönhatást alkohollal.

Bár farmakodinámiás kölcsönhatások a formulációra való tekintet nélkül előfordulhatnak alkohollal, a farmakokinetikai kölcsönhatások azonban a legtöbb esetben nem lesznek klinikailag oly mértékben jelentősek, hogy a termékinformációban javasolt megfogalmazáson kívüli intézkedéseket indokolnának. A vizsgált formulációk ötven százalékát *in vitro* befolyásolják az alkoholos oldatok, a legtöbb esetben azonban csak enyhe hatást gyakorol az alkohol az oldódási sebességre.

Kivételesen alól egy morfinformuláció, amelynél a módosított hatóanyagleadási mechanizmust a **polimetakrilát-trietil-citrát** bevonat biztosítja, és amelynél dózisdömping léphet fel, ha alkohollal együtt veszik be. E készítmény kioldódási profilja (80%-os kioldódás 15 percen belül 20%-os alkoholban) túllépi az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.) a hagyományos hatóanyagleadású készítményekre vonatkozóan megadott határértéket (NLT 75% kioldódott hatóanyag 45 percen belül). Továbbá, mivel az ilyen hatóanyagleadási mechanizmuson alapuló gyógyszer napi egyszeri adagolásra szolgál, morfintartalma magas, ezért a dózisdömpinget követően fellépő nemkívánatos események kockázata is magasabb.

Egy napi egyszeri adagolású – az EU-ban nem forgalmazott – hidromorfon-formuláció esetében is jelentős hatást figyeltek meg.

A rendelkezésre álló adatok, köztük az opioidokkal kezelt betegek alkoholfogyasztására vonatkozóan publikált adatok fényében a bizottság azon a véleményen van, hogy a jelenlegi figyelmeztetések és ellenjavallatok nem elegendőek ahhoz, hogy megvédjék a betegeket a polimetakrilát-trietil-citrát formulációnál megfigyelt jelentős alkoholinterakciótól. A bizottság emellett úgy véli, hogy az aggály további kockázatminimáló intézkedésekkel nem kezelhető megfelelően.

Ezért azok a betegek, akik ezt a bizonyos formulációt alkalmazzák, jelentősen nagyobb kockázatnak vannak kitéve súlyos mellékhatások fellépése, például légzésdepresszió és halál szempontjából.

Az európai piacon forgalmazott többi erős hatású, módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmény (polimetakrilát-trietil-citrátot nem tartalmazó formulációk) egyikénél sem állapították meg az alkoholfogyasztás okozta dózisdömping jelentős kockázatát. Ugyanakkor e készítmények mindegyikénél felléphet farmakodinámiás interakció, amelyet következetesen meg kell említeni valamennyi készítmény termékinformációiban. Bár a legtöbb készítmény alkalmazási előírása már tartalmaz erre a kölcsönhatásra vonatkozó figyelmeztetéseket és utalásokat, a szövegezést egységesíteni kell, hogy ugyanolyan hangsúllyal hívjuk fel a figyelmet a problémára.

A jelen eljárás keretében elvégzett értékelés áttekintést nyújtott az Európai Unióban forgalomban lévő orális opioid készítményekben alkalmazott módosított hatóanyagleadású rendszerekről. Mivel az európai piacon forgalmazott, WHO-skála szerinti III. szintű fájdalom kezelésére szolgáló módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai közül nem mindenki nyújtott be adatokat, ezért nem garantálható, hogy az EU-ban engedélyezett valamennyi készítmény értékelése megtörtént. Ezért a nemzeti illetékes hatóságoknak kell meghatározniuk az egyes készítmények esetében a megfelelő intézkedéseket, az adott tagállamban engedélyezett készítményekben a módosított hatóanyagleadást biztosító mechanizmus alapján.

## 5. Újraértékelési eljárás

A CHMP 2010. július 22-i véleményét követően az egyik forgalomba hozatali engedély jogosultja részletes indokolást nyújtott be a vélemény újraértékelése érdekében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kifejtette azon álláspontját, miszerint:

1. A CHMP nem foglalkozott azzal a kérdéssel, hogy az opioidok módosított hatóanyagleadású formulációi – amelyek alkohollal szemben nagyobb érzékenységet mutatnak a referenciatermékhez képest – további kockázattal járnak a betegekre nézve, miközben semmilyen további előnyt nem nyújtanak számukra.

2. A vélemény nem vette figyelembe a saját munkacsoportjai, nevezetesen a hatásosságot vizsgáló munkacsoport (EWP) és a minőséggel foglalkozó munkacsoport (QWP) által adott, a CMD(h) által kért korábbi tanácsot, és semmilyen megfelelő indokolást nem adott e tanács figyelmen kívül hagyására.
3. A CHMP következtetései önkényesek voltak. Először is, a vélemény semmilyen információt nem közöl az alkohollal kialakuló farmakokinetikai kölcsönhatások klinikai jelentőségét tekintve alkalmazandó elfogadási kritériumokról. Másodsor pedig az alkohollal kialakuló kölcsönhatásra a CHMP által alkalmazott megközelítés nem áll összhangban az élelmiszerekkel kialakuló kölcsönhatásra vonatkozó megközelítésével.
4. A véleményt nem indokolták megfelelően. Külön említést érdemel, hogy egyes formulációk viselkedésével kapcsolatban kizárólag a segédanyagok alapján éltek feltételezésekkel; e tekintetben a CHMP nem vette figyelembe a 2010. június 23-i szóbeli meghallgatáson közölt bizonyítékokat, amelyek szerint az ilyen feltételezések tévesek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kérése nyomán a CHMP a technológiai/formulálási tudományág, a farmakokinetika és a klinikai/gyógyászati gyakorlat szakértőinek részvételével *ad hoc* szakértői ülést hívott össze annak érdekében, hogy konzultációs alapon válaszokat adjanak az újraértékelés indokolásával kapcsolatos bizonyos kérdésekre.

Miután mérlegelte az újraértékelést illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja által közölt részletes indokolást, az előadók értékelő jelentéseit, az *ad hoc* szakértői ülés következtetéseit és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az *ad hoc* szakértői ülés következtetéseivel kapcsolatban kifejezett aggályokat, valamint a betervezési eljárás során benyújtott összes információt, a CHMP a benyújtott indokok mindegyikét megtárgyalta:

**1. A CHMP nem foglalkozott azzal a kérdéssel, hogy az opioidok módosított hatóanyagleadású formulációi – amelyek alkohollal szemben nagyobb érzékenységet mutatnak a referenciatermékhez képest – további kockázattal járnak a betegeknek nézve, miközben semmilyen további előnyt nem nyújtanak számukra.**

A CHMP az eredeti véleményében foglalkozott a betegeket érő további kockázat kérdésével, és ennek következményeként ajánlást fogadott el azon formulációk felfüggesztéséről és átalakításáról, amelyek esetében a kölcsönhatás olyan nagyságrendű, hogy a termékek lényegében azonnali hatóanyagleadású formulációra hasonlítanak (ugyanakkor módosított hatóanyagleadású formuláció esetében megfelelő adagban tartalmaznak opioidot). Ennek kapcsán jelentőséggel bírhat az a tény, hogy a terméket naponta egyszeri vagy kétszeri alkalmazásra szánták, figyelembe véve a naponta egyszer alkalmazandó formulációkban rendszerint megtalálható nagyobb adagot.

A CHMP ezenfelül egyetértett azzal, hogy az európai piacon forgalomban levő összes többi termék esetében farmakodinámiával kapcsolatos figyelmeztetést illesszenek be. Ez annak alapján indokolt, hogy az opioid termékek és az alkohol között farmakodinámiás kölcsönhatás alakulhat ki, a formulációtól függetlenül. A bizottság megvitatta annak lehetőségét is, hogy farmakokinetikával kapcsolatos figyelmeztetést illesszenek be azokban az esetekben, ahol bizonyos fokú további, formulálással összefüggő interakció gyanítható. E tekintetben megállapították, hogy az *in vitro*–*in vivo* korreláció a legtöbb esetben nem egyértelmű, és ezért helytelen volna farmakokinetikai kölcsönhatást feltételezni. Ez egy meghatározott termékre nézve meglévő adatok egyértelműen igazolják, amely esetében az *in vitro* kölcsönhatás jelentős, de a farmakokinetikai paraméterek nem különböztek jelentősen a termék bevitelét vízzel vagy alkohollal végző betegek körében (etil-cellulóz N-50, C-típusú metakrilát-kopolimer, polietilén-glikol 6000 és dietil-ftalát összetételű termék).

A bizottság foglalkozott azzal is, hogy a készítményt felíró személyek és a betegek számára hasznos az *in vitro* adatokra utaló farmakokinetikai figyelmeztetés szerepeltetése a termékinformációban. Figyelembe véve, hogy a javasolt farmakokinetikai figyelmeztetés eleve óva int az alkoholfogyasztással egyidejű alkalmazástól, és figyelembe véve az *in vitro* adatok korlátait és a készítményt felíró személyek számára ezek értelmezése terén felmerülő nehézségeket is, a bizottság többsége azon a véleményen volt, hogy az *in vitro* adatok leírásán alapuló, farmakokinetikai kölcsönhatásra vonatkozó figyelmeztetés beillesztése nem tenne jót az alkoholfogyasztással egyidejű alkalmazás kerülésének szükségességére vonatkozó, a betegeket és a készítményt felíró személyeket célzó üzenet érthetőségének.

**2. A vélemény nem vette figyelembe a saját munkacsoportjai, nevezetesen a hatásosságot vizsgáló munkacsoport (EWP) és a minőséggel foglalkozó munkacsoport (QWP) által adott, a CMD(h) által kért korábbi tanácsot, és semmilyen megfelelő indokolást nem adott e tanács figyelmen kívül hagyására.**

A CHMP az ezen eljárásról szóló, 2010. július 22-i véleményének elfogadásakor teljes mértékben tisztában volt a különböző munkacsoportok álláspontjával. A QWP tanácsa az volt, hogy a formulációkat lehetőség szerint úgy kell kifejleszteni, hogy elkerüljék az alkohollal fennálló fizikai-kémiai inkompatibilitást. Ahol ez nem lehetséges, a QWP javaslata szerint a termékinformációban megkülönböztető szöveget kell szerepeltetni. Az EWP mérlegelésére bízták azt a kérdést, hogy mi tekintendő alkohollal kialakuló, klinikailag jelentős kölcsönhatásnak. Az EWP tanácsa az volt, hogy a legrosszabb forgatókönyvet mérlegeljék, beleértve az 1–2 órás gyomorban eltöltött időt, és a nagy alkoholkoncentrációval való potenciális érintkezést. Ennek következtében az EWP ajánlása az volt, hogy felgyorsult hatóanyagleadás észlelése esetén mérlegeljék figyelmeztetések és kockázatkezelési stratégiák bevezetését.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az újraértékelésre vonatkozó részletes indokolásában egy statisztikai elemzésre hivatkozott, amely megerősíti, hogy egy generikus készítmény és annak originális készítménye alkohol jelenlétében eltérő viselkedést mutat. Ez a szempont kívül esik ezen eljárás hatályán, és semmilyen mérvadó információval nem szolgál a szóban forgó kérdésről. A generikus és originális készítmény biológiai egyenértékűségének igazolása helyett ez a felülvizsgálat annak mérlegeléséhez fontos, hogy a megfigyelt *in vitro* hatás elfogadhatatlan kockázatot jelent-e a betegekre nézve.

A bizottság az értékelésében figyelembe vette a különböző időpontokra vonatkozóan benyújtott adatokat. Az alkoholfogyasztást követő lényeges kölcsönhatás az idő múlásával a gyomornedv és a nyál hígító hatása és a gyomorürülés miatt egyre kevésbé valószínű. Ezt igazolják az egészséges önkéntesek körében alkoholfogyasztás után a gyomorban és a patkóbélben mért etanolkoncentrációk. A gyomor etanolkoncentrációja az alkoholfogyasztást után gyorsan, 10 perc alatt 70%-kal csökkent (Levitt et. al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). Étel jelenléte esetén az alkohol gyomorból való ürülése késleltetett, de továbbra is jelentős (1 óra alatt 50–60%, Levitt, 1997, valamint Cortot et al, Digestive Diseases and Sciences 1986; 31:343-48).

**3. A CHMP következtetései önkényesek voltak. Először is, a vélemény semmilyen információt nem közöl az alkohollal kialakuló farmakokinetikai kölcsönhatások klinikai jelentőségét tekintve alkalmazandó elfogadási kritériumokról. Másodsor pedig az alkohollal kialakuló kölcsönhatásra a CHMP által alkalmazott megközelítés nem áll összhangban az élelmiszerekkel kialakuló kölcsönhatásra vonatkozó megközelítésével.**

A vélemény azért nem közöl információt a farmakokinetikai kölcsönhatások klinikai jelentőségére alkalmazandó elfogadási kritériumokról, mivel jelenleg nincsenek ebben az összefüggésben alkalmazandó standard elfogadási kritériumok.

Ezenfelül az *in vitro*–*in vivo* korreláció jelenleg a legtöbb termékre nézve bizonytalan. A fentiekből az következik, hogy az alkohol e termékek kioldódási profiljára gyakorolt *in vitro* hatásairól benyújtott adatok nem szükségszerűen jelzik előre megbízhatóan az *in vivo* viselkedést, és ezért csak azokra termékekre kellene ajánlásokat elfogadni – például a termékek felfüggesztésére és újraformulálására nézve –, amelyeknél az *in vitro* kölcsönhatás olyan nagyságrendű, hogy a termékek a betegekre nézve komoly kockázatúnak tekintendők.

Az újraértékelésre vonatkozó indokolásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja a klinikai szempontból potenciálisan jelentős kölcsönhatás példaként egy konkurens terméket említett, amelyben az oxikodon felszabadulása alkohol jelenlétében felgyorsul. A forgalomba hozatali engedély újraértékelést kérő jogosultja által egy konkurens termékről benyújtott adatok szerint ez a termék körülbelül 30 perccel az alkohollal való érintkezést követően kezd felgyorsult hatóanyagleadást mutatni, és az állítások szerint a 24% körüli alkoholkoncentrációval való érintkezés után egy órán belül leadja az oxikodon adagjának 76,5%-át. Egy ilyen kioldódási profilú termék nem tekinthető úgy, hogy azonnali hatóanyagleadású formulációként viselkedik.

Egy hasonló, 2007-es kioldódási vizsgálat azonban azt mutatta, hogy 60 perc elteltével a (forgalomba hozatali engedély jogosultja által biztonságos terméknek tekintett) referenciatermék kioldódási sebessége alkohol hiányában valójában meghaladta az ismertetett konkurens termék 20%-os alkohol jelenlétében megfigyelt kioldódási sebességét.

Említést érdemel, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által e konkurens termékre nézve benyújtott adatokban az alkohol legkifejezettebb hatása nem a legmagasabb vizsgált alkoholkoncentráció (40%) esetén mutatkozik, hanem 28–32% között. Ez még inkább rávilágít az ismertetett adatok korlátaira.

Mindezen fenti szempontokból – a meglévő adatok korlátait és a tudományos ismeretek jelenlegi állását is beleértve – az következik, hogy a bizottság jelenleg nem tud általános ajánlásokat meghatározni az alkohollal kialakuló farmakokinetikai kölcsönhatások klinikai jelentőségével kapcsolatban alkalmazandó elfogadási kritériumokra nézve.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az újraértékelésre vonatkozó indoklásában ezenfelül úgy vélte, hogy a CHMP véleménye az alkohollal, illetve az élelmiszerekkel kialakuló kölcsönhatások megközelítésében következetlen volt.

Jól ismert, hogy az élelmiszerek hatással lehetnek a gyógyszerek farmakokinetikai paramétereire. E tekintetben fontos megjegyezni, hogy az élelmiszerekkel összefüggő kölcsönhatások hatásait *in vivo* méri, és ezért az élelmiszerek hatásával kapcsolatos adatok a lehető legpontosabban a kölcsönhatás valódi mértékét jelzik. Az élelmiszerekkel összefüggő kölcsönhatásokat az alkalmazási előírás és a betegájékoztató figyelembe veszi és tükrözi, a betegek és a készítményt felíró személyek előnyére.

Ami az alkoholt illeti, a rendelkezésre álló adatok túlnyomó része csak *in vitro* tesztekre vonatkozik, és ezért a korábban ismertetett okokból nem feltételezhető, hogy azok *in vivo* változatlanul következnek be. Figyelembe véve, hogy a javasolt farmakodinámiai figyelmeztetés eleve óva int az alkoholfogyasztással egyidejű alkalmazástól, és figyelembe véve az *in vitro* adatok korlátait és a készítményt felíró személyek számára ezek értelmezése terén felmerülő nehézségeket is, a bizottság többsége azon a véleményen volt, hogy az *in vitro* adatok leírásán alapuló, farmakokinetikai kölcsönhatásra vonatkozó figyelmeztetés beillesztése nem tenne jót az alkoholfogyasztással egyidejű alkalmazás kerülésének szükségességére vonatkozó, a betegeket és a készítményt felíró személyeket célzó üzenet érthetőségének.

Ezért az a következtetés született, hogy a megközelítés nem következetlen, először is azért, mert az alkoholt tekintve a formulációtól függetlenül mindig fenn fog állni az az ajánlás, hogy a terméket ne alkalmazzák alkohollal egyidejűleg. Másodsor pedig, mivel az alkohollal ellentétben az alkalmazási előírás élelmiszerekkel kialakuló kölcsönhatásokról szóló információi az *in vivo* vizsgálatokat tükrözik, ezek egyértelmű hozzáadott értékkel bírnak a készítményt felíró személy és a beteg számára.

#### **4. A véleményt nem indokolták megfelelően. Külön említést érdemel, hogy egyes formulációk viselkedésével kapcsolatban kizárólag a segédanyagok alapján éltek feltételezésekkel; e tekintetben a CHMP nem vette figyelembe a 2010. június 23-i szóbeli meghallgatáson közölt bizonyítékokat, amelyek szerint az ilyen feltételezések tévesek.**

A módosított hatóanyagleadású termékeknél megfigyelt kioldódási sebességben várható növekedés annak eredménye, hogy a módosított hatóanyagleadási rendszer alkohol jelenlétében instabillá válik. Ez az egyes formulációk sajátosságaival, nevezetesen a segédanyagok fizikai jellemzőivel és a gyártási folyamattal áll összefüggésben. Mindazonáltal világos, hogy azokban az esetekben, ahol a legnagyobb mértékű *in vitro* kölcsönhatást figyelték meg, a segédanyagok alkoholban való nagyfokú oldhatósága egyértelmű magyarázattal szolgált a megfigyelésre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az újraértékelésre vonatkozó indoklásában megemlítette egy Smith és mtsai által jegyzett publikációt (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media [Módosított hatóanyagleadású tabletták és kapszulák *in vitro* kioldódása etanolos közegben], International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) annak szemléltetésére, hogy adatok értékelése nélkül nem lenne szabad a formulációról azt feltételezni, hogy az alkohol nem befolyásolja azokat.

A CHMP az eredeti véleményében nem vonta le azt a következtetést, hogy az elemzett formulációkat nem befolyásolja az alkohol. A véleményben egyértelműen szerepel, hogy a formulációk 50%-áról állapították meg, hogy az alkohol *in vitro* körülmények között befolyásolja. A tárgyalt kérdés azonban az, hogy olyan nagyságrendű-e a kölcsönhatás, hogy feltételezhetően klinikai jelentőséggel bír, és jelentős kockázatot jelent a betegre nézve.



Megjegyzendő, hogy bár a fent említett publikáció szerzői arra a következtetésre jutnak, hogy „*az in vitro kioldódás bizonyítékkal szolgálhat a formulációk elfogyasztott alkohollal szembeni stabilitásával kapcsolatban*”, konkrét termékekre nézve semmilyen ajánlás nem született, mivel „*...további kutatásra van szükség az adagolási forma, a termék formulálása és konfigurációja, illetve az etanol jelenlétében bekövetkező hatóanyagleadás közötti összefüggés megértéséhez*”.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, újraértékelésre vonatkozó részletes indokolás és érvelés összességének vizsgálatát, illetve az előadók álláspontjának, a bizottságban folytatott tudományos egyeztetésnek, az *ad hoc* szakértői csoport következtetéseinek, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által e tekintetben emelt aggályoknak a figyelembevételét követően arra a következtetésre jutott, hogy a polimetakrilát-trietil-citrát-bevonatú termékek rendes felhasználási feltételek mellett károsak, és a fennmaradó termékekre termékinformációját módosítani kell, hogy figyelmeztetést és ajánlást tartalmazzon az alkoholfogyasztással egy időben történő alkalmazás kerüléséről. A bizottság véleménye ezért az, hogy a 2010. július 22-i véleményét fenn kell tartani.

## **Az alkalmazási előírások, a betegtájékoztató és a címkeszöveg módosításának indoklása**

Mivel:

- a bizottság elbírálta a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a WHO-skála alapján III. szintű (a korábbi gyógyszerekre nem reagáló, intenzív, tartósan fennálló) fájdalom kezelésére alkalmazott, módosított hatóanyagleadású, az EU-ban forgalomban levő orális opioid készítmények tárgyában indított eljárást,
- a bizottság elbírálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott valamennyi rendelkezésre álló adatot,
- a bizottság úgy ítélte meg, hogy az opioid termékek és az alkohol között a formulációtól függetlenül farmakodinámiás kölcsönhatás alakulhat ki,
- a bizottság úgy ítélte meg, hogy a közzétett szakirodalom alapján az e termékeket alkalmazó betegpopuláció jelentős hányada a meglevő figyelmeztetések és ellenjavallatok ellenére nem tartózkodik az alkoholfogyasztástól,
- a bizottság megállapította, hogy azok a készítmények, amelyeknél a módosított hatóanyagleadás mechanizmusát nem polimetakrilát-trietil-citrát bevonat biztosítja, nem utalnak alkohollal fellépő, rendes alkalmazási feltételek mellett károsként értékelendő jelentős kölcsönhatásra,
- a bizottság azonban úgy ítélte meg, hogy mivel az alkohollal felléphetnek farmakodinámiás kölcsönhatások, a fent említett készítmények alkalmazási előírásainak világos és egységes módon ismertetnie kell az opioid készítmények és az alkohol közötti farmakodinámiás kölcsönhatást,

ezért a bizottság javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amelyhez az alkalmazási előírások és betegtájékoztató vonatkozó részei a III. mellékletben szerepelnek.

Mivel az e felülvizsgálat által érintett gyógyszerek nem mindegyikére nyújtottak be adatokat, a nemzeti illetékes hatóságoknak kell biztosítaniuk, hogy az egyes tagállamokban engedélyezett termékek módosított hatóanyagleadási mechanizmusa alapján az egyes termékekre nézve megfelelő intézkedések szülessenek.

## A forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- a bizottság elbírálta a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a WHO-skála alapján III. szintű (a korábbi gyógyszerekre nem reagáló, intenzív, tartósan fennálló) fájdalom kezelésére alkalmazott, módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények tárgyában indított eljárást,
- a bizottság elbírálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott valamennyi rendelkezésre álló adatot,
- a bizottság tudomásul vette, hogy az opioid készítmények és alkohol között farmakodinámiás kölcsönhatás léphet fel a formulációra való tekintet nélkül,
- továbbá a bizottság megállapította, hogy a módosított hatóanyagleadást biztosító mechanizmusként polimetakrilát-trietil-citrát bevonattal rendelkező készítmények kioldódási jellemzői jelentősen módosulnak alkohol jelenlétében, ami a hatóanyag nagy részének szabályozatlan, gyors felszabadulásához vezet, és ezért a készítmény jelentős kölcsönhatást mutat alkohollal, potenciálisan súlyos klinikai hatások (például légzésdepresszió és halál) fellépése mellett,
- a bizottság a közzétett szakirodalom alapján megállapította, hogy az e készítményeket alkalmazó betegpopuláció jelentős százaléka nem tartózkodik az alkoholfogyasztástól a meglévő figyelmeztetések és ellenjavallatok ellenére, ezért az aggály nem kezelhető kielégítően a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedésekkel,
- a bizottság emellett úgy véli, hogy az aggály további kockázatminimalizáló intézkedésekkel nem kezelhető megfelelően,
- ezért a bizottság úgy véli, hogy azok a betegek, akik a fentebb említett készítményeket alkalmazzák és egyidejűleg alkoholt fogyasztanak, jelentősen nagyobb kockázatnak vannak kitéve a súlyos mellékhatások fellépése, például légzésdepresszió és halál szempontjából,
- A Bizottság azt az álláspontot képviseli, hogy azok a WHO-skála szerinti III. szintű fájdalom kezelésére szolgáló, módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények, amelyek a módosított hatóanyagleadás mechanizmusának biztosítására polimetakrilát-trietil-citrát bevonatot tartalmaznak, a módosított 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében normál alkalmazási körülmények mellett ártalmatlanok.

Következésképpen a CHMP a WHO-skála szerinti III. szintű fájdalom kezelésére szolgáló módosított hatóanyagleadású orális opioid készítmények közül a módosított hatóanyagleadást biztosító mechanizmusként polimetakrilát-trietil-citrátot tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta (lásd az I. mellékletet).

A felfüggesztés visszavonásához a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítaniuk kell, hogy a készítmény formulációját oly módon megváltoztatták, hogy az immár elfogadható kioldódási jellemzőkkel rendelkezik, a jelenleg engedélyezett formulációéval megegyező minőségi, biztonságossági és hatásossági jellemzők mellett, és az alkohollal klinikailag jelentős kölcsönhatást nem mutat. Az új formulációt az érintett tagállamok nemzeti illetékes hatóságainak kell jóváhagyniuk (lásd a IV. mellékletet).