

PRÍLOHA II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia/zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku, písomnej informácii pre používateľov a označení obalu predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia perorálnych opioidných liekov s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti (intenzívna trvalá bolesť nereagujúca na predchádzajúcu liečbu) (pozri prílohu I)

1. Úvod

Európska komisia začala 18. septembra 2009 konanie v súlade s postupom podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

V kontexte postupov na povolenie na uvedenie liekov obsahujúcich oxykodón na trh vznikli možné rozdiely v profile bezpečnosti pôvodného lieku a generických liekov týkajúce sa interakcie s alkoholom. Európska komisia teda požiadala výbor CHMP, aby určil, či je potrebné uskutočniť konkrétne opatrenia na vyriešenie dôsledkov interakcie medzi silnými opioidnými perorálnymi liekmi s modifikovaným uvoľňovaním a alkoholom.

Európska komisia preto požiadala výbor CHMP, aby vydal stanovisko, či sa povolenia na uvedenie na trh pre schválené perorálne lieky s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti (intenzívna trvalá bolesť nereagujúca na predchádzajúcu liečbu) (obsahujúce morfín, oxykodón, fentanyl a hydromorfón) majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Lieky s modifikovaným uvoľňovaním sú komplexné dávkovacie formy vytvorené tak, že liek sa uvoľňuje riadeným spôsobom, aby sa dosiahol žiaduci profil účinnosti a bezpečnosti. Ak je však systém modifikovaného uvoľňovania ovplyvnený vonkajším faktorom alebo látkou (napríklad alkoholom), je možné, že veľké množstvo účinnej látky sa uvoľní v krátkom čase, takže liek je potom podobný dávkovacej forme s okamžitým uvoľňovaním. Tento účinok je známy ako hromadenie dávky.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre lieky úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment závažnej bolesti boli požiadaní, aby na stanovenie potenciálu hromadenia dávky každého lieku predložili údaje o svojich liekoch. Úroveň III podľa stupnice WHO zahŕňa fentanyl, hydromorfón, morfín a oxykodón, no perorálne lieky s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúce fentanyl nie sú v súčasnosti v EÚ povolené, pretože perorálne podávanie fentanylu nie je možné vzhľadom na výrazný účinok pri prvom uvoľnení.

2. Otázky kvality

Predložili sa údaje o rozpúšťaní dvoch rôznych systémov s riadeným uvoľňovaním hydromorfónu, štyroch rôznych systémov s riadeným uvoľňovaním oxykodónu a siedmich rôznych systémov s riadeným uvoľňovaním obsahujúcich morfín.

Zistilo sa, že roztok alkoholu ovplyvňuje päťdesiat percent zmesí testovaných liekov. Vplyv alkoholu na mieru rozpúšťania bol vo väčšine prípadov mierny s výnimkou morfínovej zmesi (kapsuly obsahujúce morfín, dávkovanie raz denne). Zistilo sa, že táto morfínová zmes s polymetakrylát-trietylacitrátovým filmom ako mechanizmom modifikovaného uvoľňovania je liekom, v prípade ktorého by sa mohlo vyskytnúť hromadenie dávky pri súčasnom užívaní s alkoholom. Z údajov *in vitro* vyplýva uvoľnenie 80 % lieku do 15 minút v 20-percentnom roztoku alkoholu. Zmes na báze polymetakrylát-trietylacitrátu je veľmi citlivá na alkohol a vlastnosť modifikovaného uvoľňovania sa krátko po expozícii zničí, v dôsledku čoho sa liek stáva podobným zmesi s okamžitým uvoľňovaním.

Aj na rozpúšťanie lieku obsahujúceho hydromorfón so systémom predĺženého uvoľňovania na báze amóniového metakrylátového kopolyméru typu B (Eudragit RS) mali *in vitro* vysoké koncentrácie alkoholu významný vplyv. Tento produkt nebol uvedený na trh.

Ostatné systémy neboli alkoholom výrazne ovplyvnené.

3. Klinické otázky

Pre väčšinu hodnotených liekov sa predložili len údaje *in vitro*. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež predložil v obmedzenom počte prípadov výsledky štúdií *in vivo* a/alebo prehľad hlásení o nežiaducich udalostiach, ktoré sa mohli spájať so súbežným užívaním alkoholu.

Štúdie *in vivo* skúmajúce hydromorfónovú zmes na báze amóniového metakrylátového kopolyméru typu B (Eudragit RS) potvrdili existujúce údaje *in vitro*, z ktorých vyplýva, že alkohol túto zmes ovplyvňuje.

Ďalšia štúdia skúmajúca hydromorfónovú zmes na báze acetátu celulózy 398-10 a makrogolu 3350 potvrdila závery štúdií *in vitro*, že vplyv súbežného užívania alkoholu na farmakokinetické parametre je dosť obmedzený.

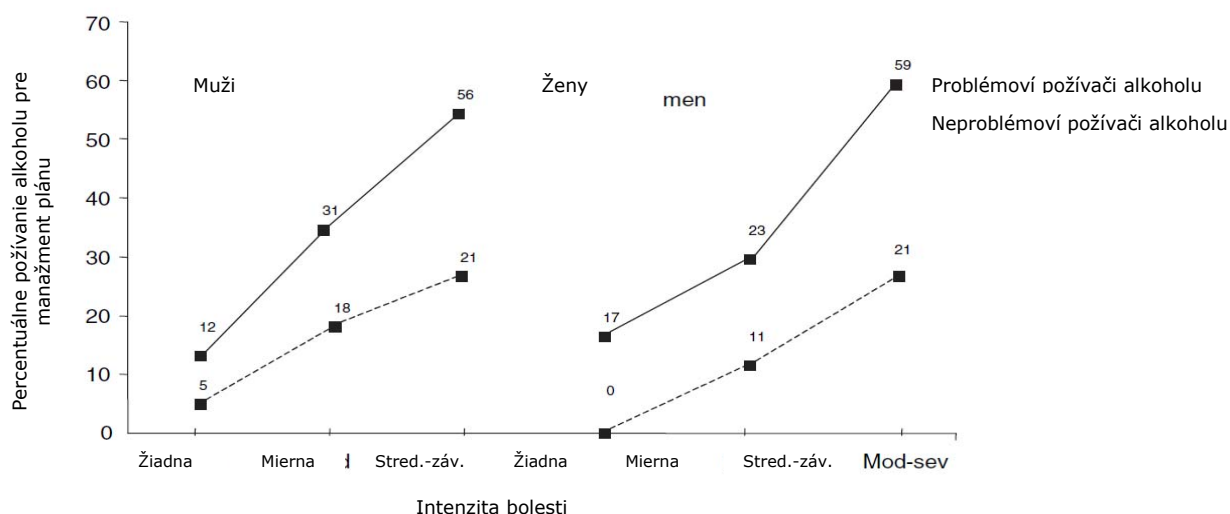
Výsledky jedinej štúdie skúmajúcej morfinový liek (etylcelulóza N-50, kopolymér kyseliny metakrylovej, typ C, zmes polyetylénglykolu 6000 a dietylftalátu) naznačujú, že relatívne veľké množstvo alkoholu nemá *in vivo* takmer nijaký vplyv.

Hlásenia obsahovali niekoľko prípadov interakcie alkoholu a opioidných liekov a väčšina hlásení sa týkala zámerného predávkovania alebo zneužívania súčasne s ďalšími liekmi pričom niektoré prípady boli smrteľné. Vzhľadom na typ liekov a príslušnú skupinu pacientov sa pripúšťa, že podávanie hlásení je značne podhodnotené.

Pitie alkoholu je časté v prípade pacientov s chronickou bolesťou, pretože znižuje vnímanie bolesti. V odbornej literatúre sa pitie alkoholu uvádza ako mechanizmus vyrovnávania sa so stresom spojeným s bolesťou.

Môže to byť tiež zhoršené skutočnosťou, že mnohí pacienti s chronickou bolesťou budú trpieť aj depresiou. Súbežná depresia a bolesť majú oveľa väčší vplyv ako porucha samotná a v prípade pacientov s bolesťou sa depresia spája s viacerými miestami bolesti, väčšou intenzitou bolesti, dlhším trvaním bolesti a väčšou pravdepodobnosťou slabšej reakcie na liečbu (Bair, J. a kol.: Psychosom Med. 2008 október; 70(8): 890 – 897).

Súvislosť medzi bolesťou a pitím alkoholu hodnotili Brennan a kol. v kohorte 401 starších pacientov s rôznym správaním vo vzťahu k pitiu alkoholu (Brennan a kol.: Addiction [Závislosť] 2005; 100(6): 777 – 86). Skúmali sa problémoví a neproblémoví požívatelia alkoholu. Problémoví aj neproblémoví požívatelia alkoholu hlásili, že pijú alkohol na zmiernenie bolesti, hoci v skupine neproblémových požívatel'ov alkoholu to bolo v menšom rozsahu (pozri obrázok 1). Bolesť na začiatku bola významným prognostickým faktorom pitia alkoholu v trojročnom období sledovania.



Obrázok I Pitie alkoholu na zmiernenie bolesti v prípade problémových a neproblémových požívatel'ov alkoholu

Zdroj : Brennan a kol.: Addiction [Závislosť] 2005; 100 : 777 – 86

Hoci možno argumentovať, že pacienti môžu piť menej alkoholu v rámci samoliečebnej stratégie, keď sa dostatočne liečia analgetikami, napríklad opioidmi, výsledky nedávno publikovaného zdravotníckeho prieskumu v Dánsku (Ekholm a kol.: Eur J Pain 2009; 13: 606-12) odhaľujú iný vzorec správania. Osôb zúčastňujúcich sa na tejto štúdií sa pýtali na spotrebu alkoholu za posledný týždeň a na frekvenciu príležitostného pitia za posledný mesiac (5 292 respondentov). Asi 20 % respondentov hlásilo chronickú bolesť (>6 mesiacov). Súvislosť medzi chronickou bolesťou a pitím alkoholu je uvedená v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 2

Výsledky multivariantných logaritmických regresných analýz dokazujúce súvislosť medzi chronickou bolesťou a pitím alkoholu

	%	Or ^a	95 % IS	η
<i>Vysoký príjem alkoholu^b</i>				
Spolu	14,2			5159
Chronická bolesť a užívanie opioidov	10,8	0,71	0,39 - 1,31	119
Chronická bolesť a neužívanie opioidov	13,5	0,91	0,74 - 1,13	943
Bez chronickej bolesti	14,4	1		4097
<i>Príležitostné pitie alkoholu najmenej raz za mesiac^c</i>				
Spolu	48,8			5186
Chronická bolesť a užívanie opioidov	22,3	0,36	0,22 - 0,57	120
Chronická bolesť a neužívanie opioidov	42,5	0,87	0,74 - 1,02	953
Bez chronickej bolesti	50,9	1		4113
<i>Konzumácia alkoholu menej ako raz za mesiac</i>				
Spolu	17,1			5178
Chronická bolesť a užívanie opioidov	33,1	2,41	1,58 - 3,67	120
Chronická bolesť a neužívanie opioidov	21,9	1,44	1,19 - 1,73	951
Bez chronickej bolesti	15,6	1		4107

^a Upravené vzhľadom na pohlavie, vek, školské a odborné vzdelanie.

^b Týždenný príjem: muži, >21 pohárikov; ženy, >14 pohárikov.

^c Päť alebo viac pohárikov pri jednej príležitosti

Pacienti liečení opioidmi zvyčajne pijú menej alkoholu ako pacienti, ktorí vôbec neužívajú opioidy. Napriek existujúcim upozorneniam však stále významné percento pacientov s chronickou bolesťou užívajúcich opioidy hlási vysoký príjem alkoholu (10,8 %) a príležitostne pije najmenej raz mesačne (22,3 %).

4. Pomer prínosu a rizika

Vzhľadom na všetky predložené údaje možno vyvodiť záver, že veľká väčšina perorálnych opioidných liekov s modifikovaným uvoľňovaním v Európskej únii neprejavuje klinicky významnú interakciu s alkoholom.

Hoci sa môže vyskytnúť farmakodynamická interakcia s alkoholom bez ohľadu na zmes, farmakokinetická interakcia vo väčšine prípadov nebude klinicky natoľko významná, aby sa zaviedli iné opatrenia ako tie, ktoré sú už uvedené v navrhnutom znení informácie o lieku. Päťdesiat percent hodnotených zmesí je ovplyvnených alkoholovými roztokmi *in vitro*, ale vplyv alkoholu na mieru rozpúšťania je vo väčšine prípadov mierny.

Výnimkou je jedna morfínová zmes s **polymetakrylát-trietylcitrátovým** filmom ako mechanizmom modifikovaného uvoľňovania, v prípade ktorej by sa mohlo vyskytnúť hromadenie dávky pri súčasnom užívaní s alkoholom. Profil rozpúšťania tohto lieku (80 % rozpustenej látky do 15 min. v 20-percentnom alkohole) je mimo limitu podľa Európskeho liekopisu pre lieky s konvenčným uvoľňovaním (NLT 75 % rozpustenej účinnej látky do 45 minút). Keďže je liek na základe tohto mechanizmu uvoľňovania určený na dávkovanie raz denne, obsah morfínu je vysoký a riziko nežiaducich udalostí po hromadení dávky je preto tiež vyššie.

Významný účinok sa pozoroval tiež v prípade hydromorfónovej zmesi podávanej raz denne, ktorá nie je uvedená na trh v EÚ.

Výbor vzhľadom na existujúce údaje vrátane publikovaných údajov o pití alkoholu v prípade pacientov liečených opioidmi zastáva názor, že súčasné upozornenia a kontraindikácie nie sú dostatočné na ochranu pacientov pred významnou interakciou s alkoholom pozorovanou v prípade polymetakrylát-trietylcitrátovej zmesi. Výbor tiež zastáva názor, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika by túto výhradu adekvátne nevyriešili.

Pacienti užívajúci túto konkrétnu zmes sú preto vystavení významne vyššiemu riziku vzniku závažných nežiaducich reakcií, ako napríklad respiračná tieseň a smrť.

V prípade všetkých ostatných perorálnych silných opioidných liekov s modifikovaným uvoľňovaním, ktoré sa nachádzajú na európskom trhu (zmesi, ktoré neobsahujú polymetakrylát-trietylcitrát), sa nezistilo významné riziko hromadenia dávky v dôsledku pitia alkoholu. V prípade všetkých týchto liekov však môže vzniknúť farmakodynamická interakcia, ktorá by sa mala zhodne pre všetky lieky uviesť v informácii o lieku. Hoci väčšina liekov už v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahuje upozornenia a zmienky o tejto interakcii, znenie by sa malo harmonizovať, aby sa zabezpečila rovnaká úroveň informovanosti.

Hodnotenie v rámci tohto konania poskytlo prehľad o systémoch s modifikovaným uvoľňovaním používaných v Európskej únii v prípade perorálnych opioidných liekov. Nie všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre perorálne opioidové lieky s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti dostupné na európskom trhu predložili údaje, a preto sa nedá zaručiť, že sa vyhodnotili všetky lieky povolené v EÚ. Príslušné vnútroštátne úrady by preto mali na základe mechanizmu liekov s modifikovaným uvoľňovaním povolených v ich členskom štáte určiť vhodné opatrenia pre jednotlivé lieky.

5. Postup opätovného preskúmania

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil na základe stanoviska výboru CHMP z 22. júla 2010 podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania stanoviska.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vyjadril názor, že:

1. Výbor CHMP sa nevenoval otázke ďalšieho rizika pre pacientov, ktoré predstavujú zmesi opioidov s modifikovaným uvoľňovaním, citlivejšie na alkohol ako referenčný liek, pričom nemajú žiadny ďalší prínos pre pacientov.
2. V stanovisku sa nezohľadnilo skoršie odporúčanie pracovných skupín výboru, najmä pracovnej skupiny pre účinnosť (EWP) a pracovnej skupiny pre kvalitu (QWP), ktoré požadovala koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánnych liekov; v stanovisku neboli uvedené ani žiadne náležité dôvody pre zrušenie tohto odporúčania.
3. Závery výboru CHMP boli subjektívne. Po prvé, stanovisko neposkytuje žiadne informácie o kritériách prijatia, ktoré sa majú aplikovať na klinickú významnosť farmakokinetických interakcií s alkoholom. Po druhé, prístup výboru CHMP k interakcii s alkoholom sa nezhoduje s jeho prístupom k potravinovým interakciám.

4. Stanovisko nebolo náležite odôvodnené, najmä predpoklady o účinkoch niektorých zmesí, ktoré boli založené výlučne na pomocných látkach; výbor CHMP z tohto hľadiska nezohľadnil dôkaz predložený pri ústnom vypočutí 23. júna 2010, že takéto predpoklady majú nedostatky.

Pokiaľ ide o požiadavku držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, výbor CHMP zvolal *ad hoc* stretnutie odborníkov, na ktorom sa zúčastnili odborníci z oblasti technológie/zmesí, farmakokinetiky a klinickej/lekárskej praxe, aby na konzultačnej báze poskytli odpovede na konkrétne otázky týkajúce sa odôvodnenia opätovného preskúmania.

Výbor CHMP posúdil podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, hodnotiace správy spravodajcov, závery zo stretnutia odborníkov *ad hoc* spolu s výhradami, ktoré vyjadril držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v súvislosti so závermi zo stretnutia odborníkov *ad hoc*, a všetky informácie, ktoré boli predložené počas konania, a prediskutoval každé predložené odôvodnenie:

1. Výbor CHMP sa nevenoval otázke ďalšieho rizika pre pacientov, ktoré predstavujú zmesi opioidov s modifikovaným uvoľňovaním, citlivejšie na alkohol ako referenčný liek, pričom nemajú žiadny ďalší prínos pre pacientov.

Výbor CHMP sa venoval otázke ďalšieho rizika pre pacientov vo svojom prvom stanovisku. Výsledkom bolo prijatie odporúčania pozastaviť a upraviť zmesi, v prípade ktorých mala interakcia taký rozsah, že lieky sa v podstate stali podobnými zmesi s okamžitým uvoľňovaním (hoci obsahovali dávku opioidu vhodnú pre zmes s modifikovaným uvoľňovaním). V tomto kontexte môže byť dôležitá skutočnosť, že produkt je určený na dávkovanie raz alebo dvakrát denne vzhľadom na vyššiu dávku, ktorú zvyčajne obsahujú zmesi podávané raz denne.

Výbor CHMP okrem toho súhlasil s uvedením farmakodynamického upozornenia pre všetky ďalšie lieky na európskom trhu. Je to odôvodnené skutočnosťou, že farmakodynamická interakcia medzi opioidovými liekmi a alkoholom sa môže vyskytnúť bez ohľadu na zmes. Výbor tiež diskutoval o možnosti uvedenia farmakodynamického upozornenia v tých prípadoch, keď by mohol existovať určitý stupeň ďalšej interakcie zmesi. Vzhľadom na to sa poznamenalo, že korelácia *in vitro* – *in vivo* nie je vo väčšine prípadov jasná, a preto by nebolo vhodné predpokladať farmakokinetickú interakciu. Jasne to dokazujú existujúce údaje pre jeden konkrétny liek, v prípade ktorého je interakcia *in vitro* významná, ale farmakokinetické parametre sa medzi jedincami užívajúcimi liek s vodou alebo alkoholom (etylcelulóza N-50, kopolymér kyseliny metakrylovej typ C, polyetylén glykol 6000 a dietylftalátový produkt) významne neodlišujú.

Výbor tiež diskutoval o význame farmakodynamického upozornenia v informácii o lieku, ktoré sa týka údajov *in vitro*, pre lekárov predpisujúcich liek a pre pacientov. Vzhľadom na to, že navrhnuté farmakodynamické upozornenie už obsahuje odporúčanie, aby sa liek nepoužíval súčasne s alkoholom, a tiež vzhľadom na obmedzenia údajov *in vitro* a problémy s interpretáciou takýchto údajov zo strany lekárov predpisujúcich liek, zastávala väčšina výboru názor, že pridanie upozornenia na farmakokinetickú interakciu na základe opisu údajov *in vitro* by v súvislosti s potrebou vyhýbať sa používaniu lieku súbežne s alkoholom neznamenovalo lepšie objasnenie tejto informácie pre pacientov a lekárov predpisujúcich liek.

2. V stanovisku sa nezohľadnilo skoršie odporúčanie pracovných skupín výboru, najmä skupiny EWP a QWP, ktoré požadovala koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánných liekov; v stanovisku neboli uvedené ani žiadne náležité dôvody na zrušenie tohto odporúčania.

Pri prijatí stanoviska k tomuto postupu 22. júla 2010 výbor CHMP dôkladne poznal názory rôznych pracovných skupín. Skupina QWP odporúčala, že – ak je to možné –, zmesi by sa mali vyvíjať tak, aby sa zabránilo fyzikálnochemickej nekompatibilitate s alkoholom. Ak to nie je možné, odporučila skupina QWP uviesť odlišné znenie v informácii o lieku. Otázka, čo by sa mohlo považovať za klinicky významnú interakciu s alkoholom, sa ponechala na posúdenie skupiny EWP. Skupina EWP odporučila zohľadniť najhorší možný scenár vrátane času zotrvania lieku v žalúdku 1 – 2 hodiny a potenciálnej expozície vysokým koncentráciám alkoholu. V prípade, že sa pozoruje zrýchlené uvoľňovanie lieku, skupina EWP odporučila zvážiť uvedenie upozornenia na obale a tiež stratégie na kontrolu rizika.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa vo svojom podrobnom odôvodnení na vykonanie opätovného preskúmania odvolal na štatistickú analýzu potvrdzujúcu rôzny účinok generického

a pôvodného lieku v prítomnosti alkoholu. Tento aspekt nespadá do rámca tohto konania a neposkytuje žiadne relevantné informácie o skúmanej otázke. Dôležitejšie ako potvrdenie, že generický a pôvodný liek sú bioekvivalentné, je pri tomto skúmaní posúdenie, či účinok pozorovaný *in vitro* predstavuje neprijateľné riziko pre pacientov.

Výbor pri tomto posudzovaní zohľadnil údaje predložené pre rôzne časové body. Významná interakcia po konzumácii alkoholu sa postupne stáva menej pravdepodobnou v dôsledku zriedenia žalúdočnými sekrétmi a slinami a vyprázdnenia žalúdka. Dokazujú to merania hladín etanolu v žalúdku a dvanástniku po konzumácii alkoholu v prípade zdravých dobrovoľníkov. Koncentrácie etanolu v žalúdku sa po konzumácii alkoholu do 10 minút rýchlo znížili o 70 % (Levitt a kol., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Pri konzumácii jedla sa alkohol zo žalúdka odbúra neskôr, ale jeho koncentrácia je stále významná (50 – 60 % do 1 hodiny, Levitt, 1997, a Cortot a kol., *Digestive Diseases and Science* 1986; 31:343-48).

3. Závery výboru CHMP boli subjektívne. Po prvé, stanovisko neposkytuje žiadne informácie o kritériách prijatia, ktoré sa majú aplikovať na klinickú významnosť farmakokinetických interakcií s alkoholom. Po druhé, prístup výboru CHMP k interakcii s alkoholom je nekonzistentný s jeho prístupom k potravinovým interakciám.

Stanovisko neposkytuje informácie o kritériách prijatia, ktoré sa majú aplikovať na klinickú významnosť farmakokinetických interakcií, pretože v súčasnosti neexistujú žiadne štandardné kritériá prijatia, ktoré sa majú aplikovať v tomto kontexte.

Korelácia *in vitro* – *in vivo* v súčasnosti tiež pre väčšinu liekov nie je istá. Z uvedeného vyplýva, že predložené údaje o vplyve alkoholu na profil rozpúšťania týchto liekov *in vitro* nie sú nevyhnutne spoľahlivým prognostickým ukazovateľom účinkov lieku *in vivo*, a odporúčania, napríklad pozastavenie a úprava liekov, by sa preto mali prijať len pre lieky, v prípade ktorých má interakcia *in vitro* taký rozsah, že sa predpokladajú ich závažné riziká pre pacientov.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vo svojom podrobnom odôvodnení na vykonanie opätovného preskúmania uviedol ako príklad potenciálne klinicky významnej interakcie konkurenčný liek, v prípade ktorého je uvoľňovanie oxykodónu zrýchlené v prítomnosti alkoholu. Podľa údajov o konkurenčnom lieku, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh a ktoré vyžadujú opätovné preskúmanie, sa pri tomto lieku začína prejavovať zrýchlené uvoľňovanie účinnej látky približne po 30 minútach expozície alkoholu a do jednej hodiny po expozícii koncentráciám alkoholu s hodnotou okolo 24 % sa uvoľní 76,5 % dávky oxykodónu. Liek s takýmto profilom rozpúšťania nemôže účinkovať ako zmes s okamžitým uvoľňovaním.

V podobnej štúdii z roku 2007 skúmajúcej rozpúšťanie sa však preukázalo, že po 60 minútach je miera rozpúšťania referenčného lieku (držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tento liek považuje za bezpečný) v neprítomnosti alkoholu dokonca vyššia ako miera rozpúšťania konkurenčného lieku po vystavení 20 % alkoholu.

Za zmienku stojí skutočnosť, že podľa údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh o tomto konkurenčnom lieku, najvýraznejší účinok alkoholu sa neprejavuje pri najvyšších testovaných koncentráciách alkoholu (40 %), ale pri koncentrácii 28 % až 32 %. To tiež dokazuje obmedzenia predložených údajov.

Zo všetkých uvedených zväžení vrátane obmedzení existujúcich údajov a súčasného stavu vedeckých poznatkov vyplýva, že výbor v súčasnosti nemôže stanoviť všeobecné odporúčania pre kritériá prijatia, ktoré sa majú aplikovať na klinickú významnosť farmakokinetických interakcií s alkoholom.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vo svojom odôvodnení opätovného preskúmania ďalej uviedol, že stanovisko výboru CHMP bolo nekonzistentné s jeho prístupom, pokiaľ ide o potravinové interakcie a alkohol.

Je dobre známe, že jedlo môže mať vplyv na farmakokinetické parametre liekov. V tejto súvislosti je dôležité poznamenať, že vplyv interakcií spojených s jedlom sa meria *in vivo* a údaje o vplyve jedla preto najpresnejšie odzrkadľujú skutočný rozsah interakcie. Interakcie spojené s jedlom sú zohľadnené a uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov v záujme pacientov a lekárov predpisujúcich liek.

Pokiaľ ide o alkohol, väčšina dostupných údajov sa týka len testovania *in vitro*, a preto sa vzhľadom na vysvetlené dôvody nemôže predpokladať, že tieto údaje sa môžu aplikovať aj na podmienky *in vivo*. Vzhľadom na to, že navrhnuté farmakodynamické upozornenie už odporúča, aby sa liek nepoužíval súčasne s alkoholom, a tiež vzhľadom na obmedzenia údajov *in vitro* a problémy s ich interpretáciou zo strany lekárov predpisujúcich liek, zastávala väčšina výboru názor, že pridanie upozornenia týkajúceho sa farmakodynamickej interakcie na základe opisu údajov *in vitro* by pacientom a lekárom predpisujúcim liek neobjasnilo informáciu o potrebe vyhýbať sa súbežnému používaniu lieku s alkoholom.

Dospelo sa preto k záveru, že tento prístup je konzistentný, po prvé preto, že pokiaľ ide o alkohol, odporúčanie neužívať liek s alkoholom sa bude uvádzať vždy bez ohľadu na zmes. Po druhé preto, že informácia o potravinových interakciách v súhrne charakteristických vlastností lieku bude na rozdiel od informácií o alkohole odzrkadľovať štúdie *in vivo*, a preto má zjavnú hodnotu pre lekára predpisujúceho liek a pre pacienta.

4. Stanovisko nebolo náležite odôvodnené, najmä predpoklady o účinkoch niektorých zmesí, ktoré boli založené výlučne na pomocných látkach; výbor CHMP z tohto hľadiska nezohľadnil dôkaz predložený pri ústnom vypočutí 23. júna 2010, že takéto predpoklady majú nedostatky.

Predpokladané zvýšenie miery rozpúšťania pozorované v prípade liekov s modifikovaným uvoľňovaním je výsledkom systému modifikovaného uvoľňovania, ktorý je v prítomnosti alkoholu nestabilný. Bude sa to týkať špecifickosti každej zmesi, najmä fyzikálnych charakteristík pomocných látok a výrobného procesu. Je však jasné, že v prípadoch najvyššieho pozorovaného stupňa interakcie *in vitro* sa toto pozorovanie jasne vysvetlilo vysokou rozpustnosťou pomocných látok v alkohole.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vo svojom odôvodnení opätovného preskúmania uviedol článok Smith a kol. (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96*) ako dôkaz, že bez vyhodnotenia údajov by sa nemalo predpokladať, že zmesi nie sú ovplyvnené alkoholom.

Výbor CHMP vo svojom pôvodnom stanovisku nedospel k záveru, že analyzované zmesi nie sú ovplyvnené alkoholom. V stanovisku sa jasne uvádza zistenie, že 50 % zmesí je *in vitro* ovplyvnených alkoholom. Diskutuje sa však o otázke, či je rozsah interakcie taký, že sa môže predpokladať jej klinická významnosť a že predstavuje významné riziko pre pacienta.

Je potrebné poznamenať, že kým autori uvedeného článku stále zastávajú názor, že „rozpúšťanie *in vitro* môže poskytnúť dôkaz o odolnosti zmesí voči prijatému alkoholu“, neexistujú žiadne odporúčania pre konkrétne lieky vzhľadom na to, že... „na pochopenie vzťahu medzi dávkovou formou, zmesou lieku, konfiguráciou a uvoľňovaním lieku v prítomnosti etanolu je potrebný ďalší výskum.“

Výbor CHMP posúdil všetky podrobné odôvodnenia opätovného preskúmania a argumenty, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, zohľadnil názory spravodajcov, vedeckú diskusiu v rámci výboru a závery skupiny odborníkov ad hoc, a tiež výhrady ktoré v tejto súvislosti vzniesol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh a došiel k záveru, že lieky s polymetakrylát-trietylitrátovým filmom sú škodlivé za normálnych podmienok použitia a že v prípade ostatných liekov sa má informácia o lieku zmeniť a doplniť tak, aby obsahovala upozornenie a odporúčanie nepoužívať liek súčasne s alkoholom. Výbor preto zastáva názor, že stanovisko z 22. júla 2010 sa má zachovať.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku, písomnej informácii pre používateľov a označení obalu

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre perorálne opioidné lieky s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti (intenzívna trvalá bolesť nereagujúca na predchádzajúcu liečbu), ktoré sú na trhu v EÚ,
- výbor vzal do úvahy všetky dostupné údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh,
- výbor usúdil, že farmakodynamická interakcia medzi opioidnými liekmi a alkoholom sa môže vyskytnúť bez ohľadu na zmes,
- výbor na základe publikovanej literatúry usúdil, že významné percento pacientov užívajúcich tieto lieky neabstínuje od pitia alkoholu napriek existujúcim upozorneniam a kontraindikáciám,
- výbor usúdil, že lieky bez polymetakrylát-trietylacitrátového filmu ako mechanizmu modifikovaného uvoľňovania nevyvolávajú závažnú interakciu s alkoholom považovanú za škodlivú za normálnych podmienok použitia,
- výbor však usúdil, že vzhľadom na možnosť vzniku farmakodynamickej interakcie s alkoholom by informácia o uvedených liekoch mala jasným a harmonizovaným spôsobom opisovať farmakodynamickú interakciu opioidných liekov a alkoholu.

Výbor preto odporučil zmeny a doplnenia v povolení na uvedenie lieku na trh, ktorých príslušné časti týkajúce sa súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

Kedže neboli predložené údaje pre všetky lieky, ktorých sa týka toto opätovné preskúmanie, príslušné vnútroštátne úrady by mali na základe mechanizmu modifikovaného uvoľňovania liekov schválených v každom členskom štáte zabezpečiť, aby sa pre jednotlivé lieky podnikli príslušné kroky.

Odôvodnenie pozastavenia povolenia na uvedenie lieku na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre perorálne opioidné lieky s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti (intenzívna trvalá bolesť nereagujúca na predchádzajúcu liečbu),
- výbor vzal do úvahy všetky dostupné údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh,
- výbor poznamenal, že medzi opioidnými liekmi a alkoholom môže vzniknúť farmakodynamická interakcia bez ohľadu na zmes,
- výbor tiež usúdil, že profil rozpúšťania liekov obsahujúcich polymetakrylát-trietylcitrátový film ako mechanizmus modifikovaného uvoľňovania je výrazne ovplyvnený prítomnosťou alkoholu, čo vedie k nekontrolovanému rýchlemu uvoľneniu väčšiny účinnej látky a liek preto prejavuje významnú interakciu s alkoholom s potenciálne významnými klinickými účinkami (napr. respiračná tieseň a smrť),
- výbor na základe publikovanej literatúry usúdil, že významné percento skupiny pacientov užívajúcich tieto lieky nedodržiava abstinenciu v pití alkoholu napriek existujúcim upozorneniam a kontraindikáciám a že existujúce opatrenia na minimalizáciu rizika preto túto výhradu adekvátne nevyriešia,
- výbor tiež zastáva názor, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika by túto výhradu adekvátne nevyriešili,
- výbor preto usúdil, že pacienti užívajúci uvedené lieky súbežne s alkoholom sú vystavení významne vyššiemu riziku vzniku závažných nežiaducich reakcií, ako napríklad respiračná tieseň a smrť,
- výbor dospel k názoru, že perorálne opioidné lieky s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti obsahujúce polymetakrylát-trietylcitrátový film ako mechanizmus modifikovaného uvoľňovania sú za normálnych podmienok používania v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení škodlivé.

Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre perorálne opioidné lieky s modifikovaným uvoľňovaním úrovne III podľa stupnice WHO pre manažment bolesti obsahujúce polymetakrylát-trietylcitrátový film ako mechanizmus modifikovaného uvoľňovania (pozri prílohu I).

Na to, aby bolo pozastavenie odvolané, musia držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh predložiť dôkaz o tom, že liek bol zmenený tak, že prejavuje prijateľný profil uvoľňovania a má rovnakú kvalitu, profil bezpečnosti a účinnosti ako v súčasnosti schválená zmes, ale bez klinicky významnej interakcie s alkoholom. Novú zmes musia schváliť príslušné vnútroštátne úrady v príslušných členských štátoch (pozri prílohu IV).