

ANNEXE II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension/modification des résumés des caractéristiques du produit, des notices et de l'étiquetage présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des produits opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur (douleur intense et soutenue résistante aux médicaments précédentes) (voir Annexe I)

1. Introduction

Le 18 septembre 2009, la Commission européenne a formé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché pour les produits contenant de l'oxycodone, il a été soulevé la question de différences possibles dans le profil de sécurité des médicaments de référence et génériques concernant l'interaction avec l'alcool. La Commission européenne a ensuite demandé au CHMP de déterminer s'il est nécessaire de prendre des mesures particulières pour gérer les conséquences de l'interaction entre des produits oraux contenant des opioïdes puissants à libération modifiée et l'alcool.

En conséquence, la Commission européenne a invité le CHMP à rendre un avis quant à savoir si les autorisations de mise sur le marché de médicaments oraux autorisés, à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur (douleur intense et soutenue résistante aux médicaments précédentes) (contenant de la morphine, de l'oxycodone, du fentanyl et de l'hydromorphone) doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Les produits à libération modifiée sont des formes de dosage complexes, conçus pour libérer les médicaments de manière contrôlée, pour atteindre les profils d'efficacité et de sécurité souhaités. Si toutefois le système de libération modifiée est sous l'influence d'une substance (telle que l'alcool) ou d'un facteur externe, il est possible qu'une grande quantité du principe actif soit libérée en peu de temps, de sorte que cela ressemble à une forme de dosage à libération immédiate. Cet effet est connu sous le nom de «dose dumping».

Afin d'évaluer le potentiel de dose dumping de chaque produit, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM) de produits de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de douleurs sévères ont été invités à présenter des données concernant leurs produits. Le niveau III sur l'échelle de l'OMS inclut le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine et l'oxycodone; cependant, aucun produit oral à libération modifiée contenant du fentanyl n'est actuellement autorisé dans l'UE, car en raison d'un effet marqué de premier passage, l'administration orale de fentanyl n'est pas possible.

2. Aspects de qualité

Des données de dissolution ont été présentées pour deux différents systèmes de libération contrôlée d'hydromorphone, quatre différents systèmes de libération contrôlée d'oxycodone et sept différents systèmes de libération contrôlée contenant de la morphine.

Parmi les produits testés, cinquante pour cent des formulations se sont avérées être modifiées par des solutions à base d'alcool *in vitro*. L'effet de l'alcool sur la vitesse de dissolution était faible dans la plupart des cas, sauf pour une formulation de morphine (gélules de morphine, à prise quotidienne unique). Cette formulation de morphine présentant un enrobage de polyméthacrylate-citrate de triéthyle comme mécanisme de libération modifiée a été identifiée comme étant un produit avec lequel il pourrait y avoir un effet de dose dumping lorsqu'il est pris en même temps que de l'alcool. Les données *in vitro* ont montré une libération de 80 % du médicament en l'espace de 15 minutes dans une solution alcoolique à 20 %. La formulation à base de polyméthacrylate-citrate de triéthyle est très sensible à l'alcool, ses propriétés de libération modifiée étant rapidement détruites après exposition, ce qui la rend semblable à une formulation à libération immédiate.

Un produit contenant de l'hydromorphone et un système de libération prolongée, constitué de copolymère de type B d'ammonio-méthacrylate (Eudragit RS), souffrait également d'un effet important de concentrations élevées d'alcool sur la dissolution *in vitro*. Ce produit n'a jamais été commercialisé.

Les autres systèmes n'étaient pas significativement modifiés par l'alcool.

3. Aspects cliniques

Pour la majorité des produits évalués, seules des données *in vitro* ont été soumises. Dans un nombre restreint de cas, le TAMM a aussi présenté les résultats d'études *in vivo* et/ou d'un examen des rapports d'événements indésirables, qui ont pu être liés à l'utilisation concomitante d'alcool.

Des études *in vivo* menées avec une formulation d'hydromorphone à base de copolymère d'ammonio-méthacrylate de type B (Eudragit RS) ont confirmé les données *in vitro* existantes suggérant que l'alcool modifie la formulation.

Une autre étude menée avec une formulation d'hydromorphone à base d'acétate de cellulose 398-10 et du Macrogol 3350 a confirmé les conclusions des études *in vitro*, selon lesquelles l'effet de la co-administration d'alcool sur les paramètres pharmacocinétiques est plutôt limité.

Les résultats de la seule étude menée avec un produit contenant de la morphine (formulation à base d'éthylcellulose N-50, de co-polymère d'acide méthacrylique de type C, de polyéthylène glycol 6000 et de phtalate de diéthyle) indiquent qu'une quantité relativement élevée d'alcool n'a pratiquement aucun effet *in vivo*.

Un faible nombre de cas d'interaction entre l'alcool et des produits opioïdes ont été rapportés, dont la plupart concernaient un surdosage intentionnel ou un usage abusif conjointement avec d'autres produits et certains ont été fatals. Étant donné le type de produits et la population de patients concernés, il est reconnu que le sous-signalage est considérable.

L'utilisation d'alcool est fréquente chez les patients souffrant de douleurs chroniques, du fait qu'il réduit la perception de la douleur. Dans la littérature scientifique, la consommation d'alcool est mentionnée comme un mécanisme de défense permettant de faire face au stress lié à la douleur.

Cela peut encore être aggravé par le fait que de nombreux patients souffrant de douleurs chroniques seront également dépressifs. La dépression et la douleur simultanées ont un effet beaucoup plus important que chacun des troubles ressenti seul et, chez les patients souffrant de douleurs, la dépression est associée à un nombre plus élevé de sites douloureux, une plus grande intensité de la douleur, une durée plus longue de la douleur et une probabilité plus élevée de faible réponse au traitement (Bair, J *et al.*, Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890-897).

L'association entre la douleur et la consommation d'alcool a été évaluée par Brennan *et al.* dans une cohorte de 401 personnes âgées présentant différents comportements face à la consommation d'alcool (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Des patients alcooliques et non alcooliques ont été inclus dans l'étude. Les deux types de patients, alcooliques et non alcooliques, ont indiqué qu'ils consommaient de l'alcool pour contrôler leur douleur, bien que ce fût dans une moindre mesure dans le second groupe (voir figure 1). La ligne de base de la douleur était un facteur prédictif important pour l'usage d'alcool pendant la période de suivi de 3 ans.

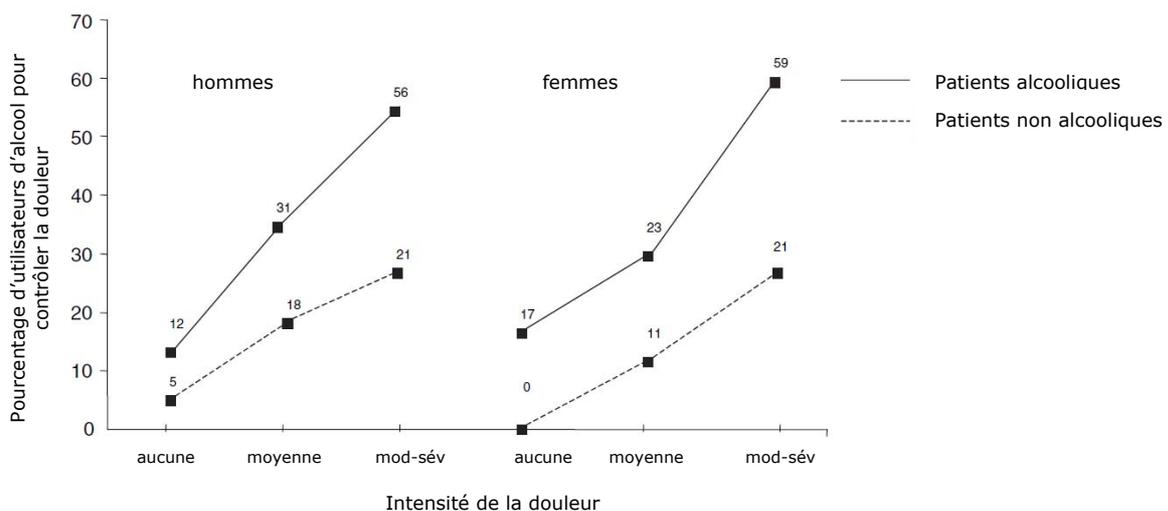


Figure 1 Usage d'alcool pour contrôler la douleur chez des patients alcooliques et non alcooliques

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

Bien que l'on puisse soutenir que les patients utilisent peut-être moins d'alcool comme stratégie d'automédication s'ils sont suffisamment traités par des analgésiques comme des opioïdes, les résultats d'une récente enquête de santé danoise publiée (Ekholm *et al.* Eur J Pain 2009; 13: 606-12) révèlent un schéma de comportement différent. Dans cette étude, les sujets ont été interviewés sur leur nombre de prises d'alcool au cours de la semaine écoulée et sur la fréquence de consommation d'alcool jusqu'à l'ivresse au cours du dernier mois (5292 réponders). Environ 20 % des réponders ont signalé une douleur chronique (> 6 mois). L'association entre la douleur chronique et l'usage d'alcool est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2

Résultats d'analyses de régression logistique multivariées, montrant l'association entre la douleur chronique et le comportement alcoolique

	%	Or ^a	IC à 95 %	n
<i>Forte consommation d'alcool^b</i>				
Total	14,2			5159
Douleur chronique et usage d'opioïdes	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Douleur chronique et pas d'usage d'opioïdes	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Pas de douleur chronique	14,4	1		4097
<i>Consommation jusqu'à l'ivresse au moins une fois par mois^c</i>				
Total	48,8			5186
Douleur chronique et usage d'opioïdes	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Douleur chronique et pas d'usage d'opioïdes	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Pas de douleur chronique	50,9	1		4113
<i>Consommation d'alcool moins d'une fois par mois</i>				
Total	17,1			5178
Douleur chronique et usage d'opioïdes	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Douleur chronique et pas d'usage d'opioïdes	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Pas de douleur chronique	15,6	1		4107

^a Ajustés en fonction du sexe, de l'âge et de l'ensemble de la formation scolaire et professionnelle

^b Consommation hebdomadaire: hommes > 21 boissons alcoolisées; femmes >14 boissons alcoolisées

^c Cinq boissons alcoolisées ou plus en une fois

Les patients traités par des opioïdes ont tendance à boire moins d'alcool que les patients qui n'utilisent pas d'opioïdes du tout. Cependant, un pourcentage significatif de patients souffrant de douleurs chroniques, qui utilisent des opioïdes, indiquent tout de même une forte consommation d'alcool (10,8 %) et une consommation jusqu'à l'ivresse au moins une fois par mois (22,3 %), malgré les mises en garde existantes.

4. Rapport bénéfice-risque

Après examen de toutes les données présentées, il peut être conclu que la grande majorité des produits opioïdes oraux à libération modifiée dans l'UE ne montrent pas de signe d'interaction cliniquement importante avec l'alcool.

Bien qu'une interaction pharmacodynamique avec l'alcool puisse se produire indépendamment de la formulation, dans la plupart des cas une interaction pharmacocinétique ne sera pas cliniquement importante au point de justifier des mesures allant au-delà de la formulation proposée pour les informations sur le produit. Cinquante pour cent des formulations évaluées sont modifiées par des solutions alcooliques *in vitro*, mais le plus souvent, l'effet de l'alcool sur la vitesse de dissolution est léger.

L'exception est une formulation de morphine utilisant un enrobage de **polyméthacrylate-citrate de triéthyle** comme mécanisme de libération modifiée, pour lequel il pourrait y avoir un effet de dose dumping en cas d'absorption avec de l'alcool. Le profil de dissolution de ce produit (80 % de substance dissoute en 15 min dans de l'alcool à 20 %) se situe au-delà de la limite de la Ph. Eur. Pour les produits à libération conventionnelle (NLT 75 % de principe actif dissous en 45 minutes). De plus, comme le médicament basé sur ce mécanisme de libération est destiné à une posologie une fois par jour, la teneur en morphine est élevée et par conséquent le risque d'événements indésirables consécutifs à la dose dumping est également plus élevé.

Un effet important a été observé également pour une formulation d'hydromorphone à prise quotidienne unique, qui n'est pas commercialisée dans l'UE.

À la lumière des données existantes, y compris des données publiées sur l'utilisation d'alcool chez les patients traités par des opioïdes, le comité est d'avis que les mises en garde et les contre-indications actuelles ne sont pas suffisantes pour protéger les patients contre l'interaction significative observée entre l'alcool et la formulation à enrobage de polyméthacrylate-citrate de triéthyle. Le comité estime également que des mesures supplémentaires de minimisation n'apporteraient pas de réponse satisfaisante à cette préoccupation.

Par conséquent, les patients qui prennent cette formulation en particulier sont exposés à un risque sensiblement plus élevé de développer des réactions indésirables graves, telles que dépression respiratoire et décès.

Pour tous les autres produits opioïdes oraux puissants à libération modifiée sur le marché européen (formulations ne contenant pas de polyméthacrylate-citrate de triéthyle), aucun risque important de dose dumping dû à l'utilisation d'alcool n'a été identifié. Toutefois, pour tous ces produits, une interaction pharmacodynamique peut se produire et doit être mentionnée correctement dans les informations sur le produit de tous les médicaments. Alors que la plupart des produits contiennent déjà des mises en garde et des mentions de cette interaction dans le RCP, la formulation doit être harmonisée pour assurer le même niveau de sensibilisation.

L'évaluation réalisée dans le cadre de la présente procédure a donné une vue d'ensemble des systèmes de libération modifiée utilisés dans l'Union européenne dans les produits opioïdes oraux. Tous les TAMM de produits opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur sur le marché européen, n'ont pas soumis des données et il est donc impossible de garantir que tous les produits approuvés dans l'UE ont été évalués. Les autorités nationales compétentes doivent par conséquent déterminer, sur la base du mécanisme de libération modifiée des produits approuvés dans leur État membre, les actions appropriées à prendre pour les produits individuels.

5. Procédure de réexamen

À la suite de l'avis du CHMP du 22 juillet 2010, un TAMM a présenté des motifs détaillés de réexamen de l'avis.

Le TAMM a exprimé le point de vue selon lequel:

1. Le CHMP n'a pas abordé la question du risque supplémentaire que présentent pour les patients les formulations d'opioïdes à libération modifiée, qui sont plus sensibles à l'alcool que le produit de référence, tout en n'apportant pas de bénéfice supplémentaire au patient.
2. L'avis n'a pas tenu compte du conseil antérieur des propres groupes de travail du CHMP, notamment des groupes de travail «Efficacité» (EWP) et «Qualité» (QWP), que le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)) avait demandé; il n'a pas non plus donné une quelconque raison valable pour ignorer cet avis.
3. Les conclusions du CHMP étaient arbitraires. Premièrement, l'avis n'apporte aucune information sur les critères d'acceptation à appliquer en ce qui concerne l'importance clinique des interactions pharmacocinétiques avec l'alcool. Deuxièmement, le CHMP a adopté une approche de l'interaction avec l'alcool qui est en contradiction avec son approche des interactions avec les aliments.
4. L'avis n'a pas été justifié correctement. En particulier, des suppositions sur le comportement de certaines formulations ont été faites, basées uniquement sur les excipients; à cet égard, le CHMP n'a pas pris en compte les éléments fournis lors de l'audition orale du 23 juin 2010, montrant que ces suppositions présentent des failles.

Suite à la demande du TAMM, le CHMP a convoqué une réunion ad hoc d'experts, comprenant des spécialistes en technologie/science de la formulation, pharmacocinétique et pratique clinique/médicale, afin d'apporter des réponses sur une base consultative à des questions spécifiques en relation avec les motifs du réexamen.

Après évaluation des motifs détaillés du réexamen avancés par le TAMM, des rapports d'évaluation des rapporteurs, des conclusions de la réunion ad hoc d'experts, ainsi que des inquiétudes exprimées par le TAMM quant aux conclusions de la réunion ad hoc d'experts et de toutes les informations soumises pendant la procédure de saisine, le CHMP a discuté chacun des motifs présentés:

1. Le CHMP n'a pas abordé la question du risque supplémentaire que présentent pour les patients les formulations d'opioïdes à libération modifiée, qui sont plus sensibles à l'alcool que le produit de référence, tout en n'apportant pas de bénéfice supplémentaire au patient.

Le CHMP a traité la question du risque supplémentaire pour les patients dans son avis initial et a adopté en conséquence une recommandation de suspendre et de revoir les formulations pour lesquelles l'interaction était d'une ampleur telle que les produits ressemblent en fait à une formulation à libération immédiate (alors qu'ils contiennent la dose d'opioïde adaptée à une formulation à libération modifiée). Dans ce contexte, le fait que le produit soit destiné à être utilisé une ou deux fois par jour peut avoir de l'importance, au vu de la dose plus élevée généralement contenue dans les formulations à une seule prise par jour.

En outre, le CHMP a accepté l'inclusion d'une mise en garde pharmacodynamique pour l'ensemble des autres produits présents sur le marché européen. Cela se justifie du fait qu'il peut se produire une interaction pharmacodynamique entre les produits opioïdes et l'alcool quelle que soit la formulation. Le comité a également discuté la possibilité d'insertion d'une mise en garde dans les cas où il pourrait y avoir une suspicion d'un certain degré d'interaction supplémentaire dans la formulation. À cet égard, il a été noté que dans la plupart des cas la corrélation *in vitro* - *in vivo* n'est pas claire et qu'il serait donc inopportun de supposer l'existence d'une interaction pharmacodynamique. C'est ce que démontrent clairement les données existantes pour un produit particulier, pour lequel l'interaction *in vitro* est importante, mais les paramètres pharmacocinétiques ne différaient pas de façon significative selon que les sujets prenaient le produit avec de l'eau ou de l'alcool (produit à base d'éthylcellulose N-50, de co-polymère d'acide méthacrylique de type C, de polyéthylène glycol 6000 et de phtalate de diéthyle).

Le comité a également réfléchi à l'utilité pour les prescripteurs et les patients d'une mise en garde pharmacocinétique incluse dans les informations sur le produit, faisant référence aux données *in vitro*. Étant donné que la mise en garde pharmacodynamique proposée déconseille déjà l'utilisation concomitante avec de l'alcool et au vu également des limites des données *in vitro*, ainsi que des difficultés de son interprétation par les prescripteurs, la majorité des membres du comité a estimé que l'ajout d'une mise en garde contre une interaction pharmacocinétique fondée sur une description des données *in vitro* ne favoriserait pas la clarté du message adressé aux patients et aux prescripteurs concernant la nécessité d'éviter l'utilisation concomitante avec de l'alcool.

2. L'avis ne tient pas compte du conseil antérieur des propres groupes de travail du CHMP, notamment des groupes de travail «Efficacité» (EWP) et «Qualité» (QWP), que le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)) avait demandé; il n'a pas non plus donné une quelconque raison valable pour ignorer cet avis.

En adoptant son avis du 22 juillet 2010 relatif à cette procédure, le CHMP était pleinement conscient des positions des différents groupes de travail. Le groupe de travail QWP avait conseillé que les formulations doivent, si possible, être développées de façon qu'il n'y ait pas d'incompatibilité physicochimique avec l'alcool. Le groupe de travail QWP a recommandé, en cas d'impossibilité, l'insertion de formulations différentes dans les informations sur le produit. Le soin de juger de ce qui pourrait être considéré comme une interaction clinique importante avec l'alcool a été laissé au groupe de travail EWP. Ce dernier a conseillé d'envisager le scénario du cas le plus défavorable, notamment des temps de séjour dans l'estomac de 1 à 2 heures et une exposition potentielle à de fortes concentrations d'alcool. En conséquence, le groupe de travail EWP a recommandé, lorsqu'une libération accélérée du médicament est observée, des mises en garde sur l'étiquette et des stratégies de gestion du risque.

Dans les motifs détaillés de réexamen, le TAMM a mentionné une analyse statistique confirmant des différences de comportement en présence d'alcool entre un médicament générique et son médicament de référence. Cet aspect n'entre pas dans le cadre de la présente procédure et n'apporte aucune information pertinente sur le problème en jeu. Au lieu de confirmer que le médicament générique est bioéquivalent au médicament de référence, il est important dans le présent examen de déterminer si l'effet *in vitro* observé constitue un risque inacceptable pour les patients.

Dans son évaluation, le comité a pris en compte les données présentées pour les différents moments. Une interaction importante consécutive à une consommation d'alcool devient progressivement moins probable au fil du temps, en raison d'un effet de dilution dans les sucs gastriques et la salive, ainsi que de la vidange de l'estomac. C'est ce que démontrent des mesures des concentrations gastro-duodénales d'éthanol après une consommation d'alcool chez des volontaires sains. Les concentrations gastriques d'éthanol ont rapidement baissé après la consommation d'alcool, de 70 % en 10 mn (Levitt *et al*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). With food the gastric emptying of alcohol is delayed, but still significant (50-60% in 1 hour, Levitt, 1997, and Cortot *et al*, *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. Les conclusions du CHMP étaient arbitraires. Premièrement, l'avis n'apporte aucune information sur les critères d'acceptation à appliquer en ce qui concerne l'importance clinique des interactions pharmacocinétiques avec l'alcool. Deuxièmement, le CHMP a adopté une approche de l'interaction avec l'alcool qui est en contradiction avec son approche des interactions avec les aliments.

L'avis n'apporte aucune information sur les critères d'acceptation à appliquer en ce qui concerne l'importance clinique des interactions pharmacocinétiques, parce qu'il n'existe actuellement pas de critères d'acceptation standard à appliquer dans ce contexte.

En outre, la corrélation IVIV est, pour le moment, incertaine pour la plupart des produits. Il découle des éléments ci-dessus que les données présentées sur les effets *in vitro* de l'alcool sur le profil de dissolution de ces produits ne sont pas forcément un indicateur fiable du comportement *in vivo* et que par conséquent des recommandations telles que la suspension et la reformulation des produits ne doivent être adoptées que pour les produits pour lesquels l'interaction *in vitro* est d'une ampleur telle que les produits sont considérés comme présentant des risques graves pour les patients.

Dans ses motifs détaillés de réexamen, le TAMM a mentionné un produit concurrent pour lequel la libération d'oxycodone est accélérée en présence d'alcool, comme exemple d'interaction présentant une importance clinique potentielle. Selon les données concernant un produit concurrent présentées par le TAMM ayant demandé le réexamen, la libération du principe actif de ce produit commence à s'accroître après une exposition à l'alcool d'environ 30 mn et il allégué que 76,5 % de la dose d'oxycodone sont libérés en une heure d'exposition à des concentrations d'alcool d'à peu près 24 %. Un produit avec un tel profil de dissolution ne peut être considéré comme se comportant comme une formulation à libération immédiate.

Une étude similaire de la dissolution menée en 2007 a cependant montré qu'au temps 60 minutes le taux de dissolution du produit de référence (considéré par le TAMM comme étant un produit sûr) en

l'absence d'alcool était en fait plus élevé que le taux de dissolution du produit concurrent présenté, lorsqu'il était exposé à 20 % d'alcool.

Il convient de remarquer que dans les données présentées par le TAMM pour ce produit concurrent, l'effet le plus prononcé de l'alcool ne s'observe pas aux concentrations en alcool les plus élevées testées (40 %), mais entre 28 et 32 %, ce qui illustre là encore les limites des données présentées.

Il découle de toutes les considérations mentionnées ci-dessus, notamment des limites des données existantes et de l'état actuel des connaissances scientifiques, que le comité ne peut pour le moment formuler des recommandations générales relatives aux critères d'acceptation à appliquer en ce qui concerne l'importance clinique des interactions pharmacocinétiques avec l'alcool.

Le TAMM a par ailleurs considéré, dans ses motifs de réexamen, que l'avis du CHMP était en contradiction dans son approche concernant l'alcool avec celle adoptée pour les interactions avec les aliments.

Il est bien connu que les aliments peuvent avoir un effet sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments. Il est important de noter à cet égard que les effets sur les interactions liées aux aliments sont mesurés *in vivo* et que par conséquent les données sur les effets reflètent, le plus précisément possible, l'ampleur réelle de l'interaction. Les interactions liées aux aliments sont prises en compte et mentionnées dans le RCP et dans la notice, dans l'intérêt des patients et des prescripteurs.

Pour l'alcool, la majorité des données disponibles ne concernent que des tests *in vitro* et ne permettent donc pas de supposer pour les raisons exposées précédemment, qu'elles sont directement reproduites *in vivo*. Étant donné que la mise en garde pharmacodynamique proposée déconseille déjà l'utilisation concomitante avec de l'alcool et au vu également des limites des données *in vitro*, ainsi que des difficultés de son interprétation par les prescripteurs, la majorité des membres du comité a estimé que l'ajout d'une mise en garde contre une interaction pharmacocinétique fondée sur une description des données *in vitro* ne favoriserait pas la clarté du message adressé aux patients et aux prescripteurs concernant la nécessité d'éviter l'utilisation concomitante avec de l'alcool.

Il est par conséquent estimé que l'approche n'est pas contradictoire, premièrement parce qu'en cas de consommation d'alcool, il y aura toujours une recommandation de ne pas prendre le médicament avec de l'alcool, quelle que soit la formulation. Deuxièmement, parce que contrairement à ce qui concerne l'alcool, les informations du RCP sur les interactions avec les aliments s'appuieront sur des études *in vivo* et représenteront donc clairement une valeur ajoutée pour le prescripteur et le patient.

4. L'avis n'a pas été justifié correctement. En particulier, des suppositions sur le comportement de certaines formulations ont été faites, basées uniquement sur les excipients; à cet égard, le CHMP n'a pas pris en compte les éléments fournis lors de l'audition orale du 23 juin 2010, montrant que les suppositions présentent des failles.

L'augmentation prévue du taux de dissolution observé pour les produits à libération modifiée résulte du fait que le système de libération modifiée devient instable en présence d'alcool. Cela dépendra des particularités de chaque formulation, notamment des caractéristiques physiques des excipients et du procédé de fabrication. Il est toutefois clair que, dans les cas où le degré le plus élevé d'interaction *in vitro* a été observé, la grande solubilité des excipients dans l'alcool a fourni une explication claire de cette observation.

Dans ses motifs de réexamen, le TAMM a cité un article 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) pour illustrer le fait qu'il ne faut pas supposer une absence d'effet de l'alcool sur les formulations sans qu'il y ait eu une évaluation de données.

Dans son avis initial, le CHMP n'a pas conclu que l'alcool n'avait pas d'influence sur les formulations analysées. Il est clairement énoncé dans l'avis que 50 % des formulations se sont avérées être modifiées par l'alcool *in vitro*. La question discutée est cependant celle de savoir si l'ampleur de l'interaction est telle que l'on puisse supposer qu'elle présente une importance clinique et constitue un risque significatif pour le patient.

Il convient de noter que, bien que les auteurs de l'article susmentionné poursuivent en concluant que «la dissolution *in vitro* peut apporter une preuve concernant la réaction variable des formulations à l'alcool ingéré», aucune recommandation n'est formulée pour des produits particuliers, étant donné que «... des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre la relation entre la forme de

dosage, la formulation et la configuration du produit et la libération du médicament en présence d'éthanol.»

Ayant évalué tous les motifs détaillés de réexamen et l'argumentation présentée par le TAMM, ayant pris en compte les points de vue des rapporteurs, la discussion menée en son sein et les conclusions du groupe d'experts ad hoc, ainsi que les inquiétudes soulevées par le TAMM à cet égard, le CHMP a conclu que les produits présentant un enrobage à base de polyméthacrylate-citrate de triéthyle sont nocifs dans les conditions normales d'utilisation et que, pour les autres produits, les informations sur le produit doivent être modifiées pour y inclure une mise en garde et une recommandation d'éviter une utilisation concomitante avec de l'alcool. Le comité a par conséquent estimé que son avis du 22 juillet 2010 doit être maintenu.

Motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit, des notices et de l'étiquetage

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les produits opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur (douleur intense et soutenue résistante aux médications précédentes), présents sur le marché de l'UE;
- le comité a examiné toutes les données disponibles présentées par les TAMM;
- le comité a considéré qu'il peut y avoir une interaction pharmacodynamique entre les produits opioïdes et l'alcool quelle que soit la formulation;
- le comité a estimé, que d'après la littérature publiée, un pourcentage important de la population des patients utilisant ces produits ne s'abstient pas de consommer de l'alcool en dépit des mises en garde et des contre-indications existantes;
- le comité a estimé que les produits sans enrobage de polyméthacrylate-citrate de triéthyle comme mécanisme de libération modifiée ne suggèrent pas d'interaction significative avec l'alcool considérée comme étant nocive dans les conditions normales d'utilisation;
- le comité a toutefois considéré que dans la mesure où une interaction pharmacodynamique avec l'alcool peut se produire, les informations sur le produit relatives aux médicaments mentionnés ci-dessus doivent décrire de façon claire et harmonisée l'interaction pharmacodynamique entre les produits opioïdes et l'alcool,

le comité a recommandé en conséquence la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'Annexe III.

Tous les médicaments n'étant pas concernés par les données soumises dans le cadre de cet examen, les autorités nationales compétentes doivent s'assurer, selon le mécanisme de libération modifiée des produits autorisés dans chaque État membre, que les mesures appropriées sont prises pour les produits individuels.

Motifs de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les produits opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur (douleur intense et soutenue résistante aux médications précédentes);
- le comité a examiné toutes les données disponibles présentées par les TAMM;
- le comité a noté qu'une interaction pharmacodynamique entre les produits opioïdes et l'alcool peut se produire indépendamment de la formulation;
- de plus, le comité a estimé que le profil de dissolution des produits comprenant un enrobage de polyméthacrylate-citrate de triéthyle comme mécanisme de libération modifiée est significativement modifié en présence d'alcool, ce qui conduit à une libération rapide non contrôlée de la majeure partie du principe actif et par conséquent le produit montre des signes d'interaction significative avec l'alcool pouvant avoir des effets cliniques potentiellement importants (p.ex., dépression respiratoire et décès);
- le comité, se fondant sur la littérature publiée, a considéré qu'un pourcentage significatif de la population des patients utilisant ces produits ne s'abstient pas de consommer de l'alcool malgré les mises en garde et les contre-indications existantes et que par conséquent les mesures de minimisation du risque existantes n'apportent pas de réponse appropriée à cette préoccupation;
- le comité est également d'avis que des mesures supplémentaires de minimisation du risque n'apporteraient pas de solution satisfaisante à cette préoccupation;
- le comité a par conséquent estimé que les patients exposés aux produits mentionnés ci-dessus et à une consommation concomitante d'alcool présentent un risque significativement plus élevé de développer des réactions indésirables graves, telles que dépression respiratoire et décès;
- le comité était d'avis que les produits opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur, comprenant un enrobage de polyméthacrylate-citrate de triéthyle comme mécanisme de libération modifiée, sont nocifs dans les conditions normales d'utilisation conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée,

le comité a recommandé en conséquence la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour les produits opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur, comprenant un enrobage de polyméthacrylate-citrate de triéthyle comme mécanisme de libération modifiée (voir Annexe I).

Pour que la suspension soit levée, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché doivent présenter des preuves que le produit a été reformulé, qu'il présente un profil de libération acceptable avec le même profil de qualité, sécurité et efficacité que la formulation actuellement autorisée, mais sans l'interaction cliniquement importante avec l'alcool. La nouvelle formulation doit être approuvée par les autorités nationales compétentes des États membres concernés (voir Annexe IV).