

ALLEGATO II

Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione/richiesta di modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dei fogli illustrativi e dell'etichettatura presentata dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica degli oppioidi per via orale a rilascio modificato nel livello III della scala OMS per la gestione del dolore (dolore intenso e persistente resistente a farmaci precedenti) (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Il 18 settembre 2009, la Commissione europea ha avviato una procedura di deferimento ex articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Nel contesto delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti contenenti ossicodone, sono state evidenziate possibili differenze nel profilo di sicurezza del prodotto originale e nei prodotti generici relativamente all'interazione con l'alcol. La Commissione europea ha quindi chiesto al CHMP di determinare se fosse necessario assumere misure specifiche per affrontare le conseguenze dell'interazione tra gli oppioidi per via orale a rilascio modificato forti e l'alcol.

Pertanto, la Commissione europea ha richiesto al CHMP di pronunciarsi in merito al mantenimento, alla variazione, alla sospensione o al ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti medicinali per via orale a rilascio modificato del livello III della scala OMS per la gestione del dolore (dolore intenso e persistente resistente a farmaci precedenti) (contenenti morfina, ossidocina, fentanyl e idromorfone).

I prodotti a rilascio modificato sono forme di dosaggio complesse progettate per il rilascio dei farmaci in modo controllato allo scopo di ottenere l'efficacia e i profili di sicurezza desiderati. Tuttavia, se il sistema a rilascio modificato è influenzato da un fattore o una sostanza esterna (come l'alcol), è possibile che una grande quantità della sostanza attiva venga rilasciata in breve tempo in modo simile a un dosaggio a rilascio immediato. Questo effetto è noto come "dose-dumping".

Per poter valutare le potenzialità di dose-dumping di ciascun prodotto, ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti del livello III della scala OMS per la gestione del dolore acuto è stato richiesto di fornire i dati relativi ai propri prodotti. Il livello III della scala OMS include fentanyl, idromorfone, morfina e ossicodone. Tuttavia, nessun prodotto a rilascio modificato per via orale contenente fentanyl è attualmente autorizzato nell'Unione europea, poiché a causa di un marcato effetto first-pass, l'amministrazione orale di fentanyl non è praticabile.

2. Questioni qualitative

Sono stati forniti dati relativi alla dissoluzione per due diversi sistemi a rilascio controllato di idromorfone, quattro diversi sistemi a rilascio controllato di ossicodone e sette diversi sistemi a rilascio controllato contenenti morfina.

Dai prodotti testati, il cinquanta per cento delle formulazioni è risultato essere sensibile a soluzioni di alcol *in vitro*. L'effetto dell'alcol sul grado di dissoluzione è risultato essere moderato nella maggior parte dei casi, fatta eccezione per una formulazione di morfina (capsule di morfina una volta al giorno). Questa formulazione di morfina con rivestimento in polimetacrilato-trietilcitrate come meccanismo di rilascio modificato è stata identificata come prodotto in cui potrebbe verificarsi il dose dumping se assunto insieme all'alcol. I dati *in vitro* hanno mostrato un rilascio dell'80% del farmaco entro 15 minuti in una soluzione di alcol al 20%. La formulazione basata su polimetacrilato-trietilcitrate è altamente sensibile all'alcol, e le sue proprietà di rilascio modificato vengono distrutte poco dopo l'esposizione. Ciò la rende simile a una formulazione a rilascio immediato.

Anche un prodotto contenente idromorfone e un sistema a rilascio prolungato consistente in copolimero di ammonio metacrilato di tipo B (Eudragit RS) ha subito un effetto significativo di elevate concentrazioni di alcol con la dissoluzione *in vitro*. Questo prodotto non è mai stato commercializzato.

L'alcol non ha avuto effetti significativi sui restanti sistemi.

3. Aspetti clinici

Per la maggior parte dei prodotti esaminati, sono stati forniti solo dati *in vitro*. In un numero limitato di casi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre presentato i risultati di studi *in vivo* e/o una rassegna delle relazioni sugli eventi avversi che potrebbe avere avuto una qualche correlazione con l'uso concomitante di alcol.

Gli studi *in vivo* condotti con una formulazione di idromorfone basata sul copolimero di ammonio metacrilato di tipo B (Eudragit RS) hanno confermato i dati *in vitro* esistenti, i quali suggerivano che l'alcol ha effetti in base alla formulazione.

Un altro studio condotto con una formulazione di idromorfone basata su una formulazione di acetato di cellulosa 398-10 e Macrogol 3350 ha confermato le conclusioni degli studi *in vitro*, secondo le quali l'effetto sui parametri PK dell'alcol somministrato in concomitanza è piuttosto limitato.

I risultati dell'unico studio con morfina (etilcellulosa N-50, copolimero dell'acido metacrilico di tipo C, glicole **polietilenico 6000 e ftalato di dietile**) indicano che una **quantità di alcol relativamente elevata non ha quasi nessun effetto in vivo**.

È stato riportato un numero ridotto di casi di interazione tra alcol e prodotti oppioidi. Molti di questi casi hanno a che fare con sovradosaggio intenzionale o abuso congiuntamente ad altri prodotti, e alcuni sono stati fatali. Visto il tipo di prodotti e la tipologia di pazienti interessati, si ritiene che i casi riportati siano notevolmente inferiori a quelli effettivamente verificatisi.

L'uso di alcol è diffuso tra i pazienti affetti da dolore cronico, poiché ne riduce la percezione. Nella letteratura scientifica si fa riferimento all'assunzione di alcol come meccanismo di coping per affrontare lo stress associato al dolore.

Ciò può essere ulteriormente aggravato dal fatto che molti pazienti affetti da dolore cronico soffrono inoltre di depressione. La presenza contemporanea di depressione e dolore può avere un impatto ben maggiore di uno dei disturbi da sé e, in pazienti affetti da dolore, la depressione è associata a più punti di dolore, a una maggiore intensità e durata dello stesso, nonché alla probabilità di una scarsa risposta ai trattamenti (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 ottobre; 70(8): 890-897).

L'associazione tra dolore e uso di alcol è stata presa in esame da Brennan et al in un gruppo di 401 soggetti anziani con vari comportamenti relativi all'uso di alcol (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Sia coloro che avevano un problema di uso di alcol e coloro che non lo avevano sono stati inclusi. Gli appartenenti a entrambe le categorie hanno dichiarato di fare uso di alcol per la gestione del dolore, anche se in misura minore nel caso dei bevitori non problematici (vedere la figura 1). La presenza del dolore è stata un fattore predittivo significativo per l'uso di alcol nel periodo di follow-up di 3 anni.

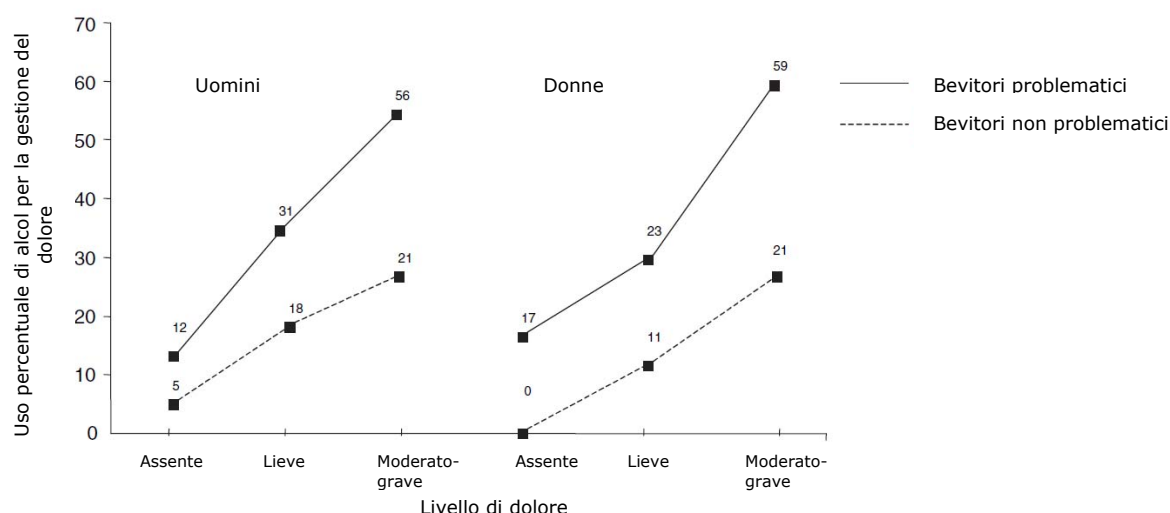


Figura 1 Uso di alcol per la gestione del dolore nei bevitori problematici e non problematici

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

Benché si possa ritenere che i pazienti usino meno alcol come strategia di auto-cura se ricevono adeguati trattamenti a base di analgesici quali oppioidi, i risultati di un'inchiesta Danish Health pubblicata recentemente (Ekholm et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) rivelano un diverso tipo di comportamento. Nell'ambito di tale studio sono stati intervistati dei soggetti circa il loro consumo di alcol nel corso dell'ultima settimana e la frequenza del *binge drinking* (consumo di alcol in eccesso in una singola occasione fino a raggiungere un elevato stato di ubriachezza) nell'ultimo mese (5.292 rispondenti). Circa il 20% ha dichiarato di soffrire di dolore cronico (>6 mesi). L'associazione tra dolore cronico e uso di alcol è riassunta nella seguente tabella.

Tabella 2

Risultati di analisi di regressione logistica multivariata che mostrano l'associazione tra dolore cronico e comportamento relativo all'uso di alcol

	%	Or ^a	95% CI	H
<i>Utilizzo di alcol elevato^b</i>				
Totale	14,2			5.159
Dolore cronico e uso di oppioidi	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Dolore cronico e nessun uso di oppioidi	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Nessun dolore cronico	14,4	1		4.097
<i>Binge drinking almeno una volta al mese^c</i>				
Totale	48,8			5.186
Dolore cronico e uso di oppioidi	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Dolore cronico e nessun uso di oppioidi	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Nessun dolore cronico	50,9	1		4.113
<i>Consumo di alcol meno di una volta al mese</i>				
Totale	17,1			5.178
Dolore cronico e uso di oppioidi	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Dolore cronico e nessun uso di oppioidi	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Nessun dolore cronico	15,6	1		4.107

- ^a Adattato in base a sesso, età e livello di istruzione.
^b Assunzione settimanale: uomini, >21 unità: donne, >14 unità.
^c Almeno cinque unità in una singola occasione

I pazienti sottoposti a trattamenti a base di oppioidi tendono a bere meno alcol rispetto a quelli che non ne fanno alcun uso. Tuttavia, una significativa percentuale di pazienti affetti da dolore cronico che utilizza oppioidi dichiara un'elevata assunzione di alcol (10,8%) e la pratica del *binge drinking* almeno una volta al mese (22,3%), nonostante le avvertenze.

4. Rapporto rischi / benefici

In base ai dati forniti, si può concludere che la grande maggioranza degli oppioidi per via orale a rilascio modificato nell'Unione europea non fa rilevare un'interazione con l'alcol clinicamente significativa.

L'interazione farmacodinamica con l'alcol può verificarsi indipendentemente dalla formulazione, ma nella maggior parte dei casi non sarà clinicamente tanto significativa da esigere misure ulteriori rispetto alla dicitura proposta per le informazioni sul prodotto. Le soluzioni di alcol *in vitro* hanno effetti sul 50% delle formulazioni analizzate, ma nella maggior parte dei casi, l'effetto dell'alcol sul tasso di dissoluzione è moderato.

L'eccezione è costituita da una formulazione di morfina che comprende un rivestimento di **polimetacrilato-trietilcitrato** come meccanismo di rilascio modificato, per la quale potrebbe verificarsi l'effetto di dose dumping se assunta insieme all'alcol. Il profilo di dissoluzione di questo prodotto (80% di sostanza dissolta entro 15 minuti in 20% di alcol) supera il limite della Farmacopea europea per i prodotti a rilascio convenzionale (NLT 75% di sostanza attiva dissolta entro 45 minuti). Inoltre, poiché il prodotto medicinale basato su questo meccanismo di rilascio è destinato a un dosaggio pari a una volta al giorno, il contenuto di morfina è elevato, e ciò fa aumentare il rischio di eventi avversi in seguito al dose dumping.

Un effetto significativo è stato osservato anche nella formulazione con idromorfone per dosaggio una volta al giorno, non commercializzata nell'Unione europea.

Alla luce dei dati disponibili, compresi dati pubblicati sull'uso di alcol in pazienti sottoposti a trattamenti con oppioidi, il comitato è dell'opinione che le attuali avvertenze e controindicazioni non siano sufficienti per proteggere i pazienti dalla significativa interazione dell'alcol rilevata con la formulazione polimetacrilato-trietilcitrato. Il comitato è inoltre dell'opinione che ulteriori misure di minimizzazione non sarebbero adeguate per affrontare il problema.

Pertanto, i pazienti che assumono questa specifica formulazione sono esposti a un rischio significativamente maggiore di sviluppare reazioni avverse gravi quali depressione respiratoria e morte.

Per tutti gli altri prodotti oppioidi forti per via orale a rilascio modificato presenti sul mercato europeo (formulazioni prive di polimetacrilato-trietilcitrato), non sono stati identificati significativi rischi di dose dumping dovuto all'alcol. Tuttavia, per tutti questi prodotti, potrebbe verificarsi un'interazione farmacodinamica, cosa che dovrebbe essere menzionata in modo uniforme nelle informazioni sul prodotto di tutti i prodotti. Benché i riassunti delle caratteristiche del prodotto della maggior parte dei prodotti includano già avvertenze e riferimenti a tale interazione, la dicitura dovrebbe essere armonizzata per garantire un livello di consapevolezza uniforme.

La valutazione all'interno di questa procedura ha fornito una panoramica dei sistemi a rilascio modificato utilizzati nell'Unione europea per i prodotti oppioidi per via orale. Non tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti oppioidi per via orale a rilascio modificato del livello III della scala OMS per la gestione del dolore hanno fornito dati, quindi non è possibile garantire che tutti i prodotti approvati nell'Unione europea siano stati esaminati. Pertanto, le Autorità nazionali competenti dovrebbero determinare, in base al meccanismo di rilascio modificato dei prodotti approvati nei relativi stati membri, le opportune azioni da intraprendere circa i singoli prodotti.

5. Procedura di riesame

A seguito del parere espresso dal CHMP il 22 luglio 2010, un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dettagliati motivi per richiederne il riesame.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto quanto segue.

1. Il CHMP non ha affrontato la questione del rischio ulteriore cui i pazienti sarebbero sottoposti assumendo oppioidi con formulazioni a rilascio modificato, che mostrano una maggior vulnerabilità all'alcol rispetto al prodotto di riferimento, senza peraltro offrire alcun vantaggio aggiuntivo al paziente.
2. Il parere non ha tenuto conto della precedente consulenza richiesta dal CMD(h) ai propri gruppi di lavoro, precisamente l'EWP e il QWP, né ha fornito ragioni plausibili per non averla considerata.
3. Il CHMP ha tratto conclusioni arbitrarie. Innanzitutto, il parere non fornisce informazioni sui criteri di accettazione da applicare in relazione alla rilevanza clinica delle interazioni farmacocinetiche con l'alcol. In secondo luogo l'approccio del CHMP all'interazione con l'alcol non è coerente con quello riguardante l'interazione con gli alimenti.
4. Il parere non è stato argomentato adeguatamente. In particolare, sono state espresse ipotesi sul comportamento di alcune formulazioni sulla sola base degli eccipienti. A questo proposito il CHMP non ha preso in considerazione le prove fornite nell'audizione orale del 23 giugno 2010, volte a dimostrare il vizio di tali ipotesi.

A seguito della richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha convocato un incontro di esperti *ad hoc* in tecnologia/scienza della formulazione, farmacocinetica e pratica clinica/medica per fornire risposte su base consultiva a domande specifiche in relazione ai motivi del riesame

Dopo aver valutato i motivi dettagliati del riesame forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le relazioni di valutazione dei relatori, le conclusioni dell'incontro degli esperti *ad hoc*, insieme alle perplessità espresse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulle conclusioni di tale incontro, e tutte le informazioni presentate durante la procedura di deferimento, il CHMP ha discusso ciascuno dei motivi presentati.

1. Il CHMP non ha affrontato la questione del rischio ulteriore cui i pazienti sarebbero sottoposti assumendo oppioidi con formulazioni a rilascio modificato, che mostrano una maggior vulnerabilità all'alcol rispetto al prodotto di riferimento, senza peraltro offrire alcun vantaggio aggiuntivo al paziente.

Il CHMP aveva affrontato la questione del rischio ulteriore per i pazienti nel suo parere iniziale, a seguito del quale venne adottata la raccomandazione di sospendere e riformulare le formulazioni quando l'interazione fosse di portata tale da rendere il prodotto sostanzialmente simile a una formulazione a rilascio immediato (pur contenendo la dose di oppioidi appropriata per una formulazione a rilascio modificato). In questo contesto, dato il dosaggio più elevato normalmente contenuto nelle formulazioni da assumere una volta al giorno, il fatto che il prodotto sia destinato ad essere somministrato una o due volte al giorno può avere rilevanza.

Inoltre, il CHMP ha concordato di includere un'avvertenza relativa alla farmacodinamica in tutti gli altri prodotti destinati al mercato europeo, giustificata dal fatto che un'interazione farmacodinamica tra oppioidi e alcol può verificarsi indipendentemente dalla formulazione. Il Comitato ha anche discusso la possibilità di introdurre un'avvertenza sulla farmacocinetica nei casi in cui si sospetta un certo grado di interazione addizionale. A questo proposito, è stato osservato che la correlazione *in vitro* – *in vivo* nella maggior parte dei casi non è chiara, per cui sarebbe inappropriato presupporre un'interazione farmacocinetica. Quanto affermato è dimostrato chiaramente dai dati disponibili per un prodotto specifico con significativa interazione *in vitro*, ma per il quale i parametri farmacocinetici non

differiscono significativamente tra l'assunzione con acqua o con alcol (prodotto contenente etilcellulosa N-50, copolimero dell'acido metacrilico di tipo C, glicole polietilenico 6000 e ftalato di dietile).

Il Comitato ha anche riflettuto sull'utilità, per pazienti e medici che prescrivono il farmaco, di aggiungere alle informazioni sul prodotto un'avvertenza sulla farmacocinetica relativa ai dati *in vitro*. Considerando che l'avvertenza sulla farmacodinamica proposta sconsiglia già l'uso concomitante di alcol, considerando anche i limiti dei dati *in vitro* e le difficoltà della loro interpretazione da parte dei medici, la maggioranza del Comitato ha espresso il parere che l'aggiunta di un'avvertenza sull'interazione farmacocinetica basata sulla descrizione dei dati *in vitro* non contribuirebbe a rendere più chiaro il messaggio sulla necessità di evitare l'assunzione concomitante di alcol né ai medici né ai pazienti.

2. Il parere non ha tenuto conto della precedente consulenza richiesta dal CMD(h) ai propri gruppi di lavoro, precisamente l'EWP e il QWP, né ha fornito ragioni plausibili per non averla considerata.

Quando ha adottato il parere del 22 luglio 2010 su questa procedura, il CHMP conosceva perfettamente la posizione dei diversi gruppi di lavoro. Il QWP aveva suggerito di sviluppare la formulazione, ove possibile, in modo da evitare un'incompatibilità psicochimica con l'alcol. Ove questo non fosse stato possibile, il QWP aveva raccomandato di includere nelle informazioni sul prodotto una dicitura differente. La questione di cosa potesse essere ritenuta un'interazione clinica significativa con l'alcol è stata lasciata alla valutazione dell'EWP. L'EWP ha suggerito di considerare il caso più sfavorevole, inclusi un tempo di permanenza gastrica tra una e due ore e la potenziale esposizione ad elevate concentrazioni di alcol. Pertanto, in caso di rilascio accelerato del farmaco, l'EWP ha raccomandato di considerare l'inclusione di avvertenze sull'etichetta e l'adozione di strategie di gestione del rischio.

Nei motivi dettagliati del riesame, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è riferito ad analisi statistiche a conferma del diverso comportamento di un prodotto generico e del prodotto originale in presenza di alcol. Questo aspetto esula dall'ambito del procedimento e non aggiunge informazioni pertinenti alla questione in oggetto. Più che confermare la bioequivalenza di prodotto generico e originale, in questo riesame è importante considerare se l'effetto *in vitro* costituisca un rischio inaccettabile per i pazienti.

Nella valutazione il Comitato ha preso in considerazione i dati presentati per le diverse rilevazioni. Un'importante interazione a seguito dell'assunzione di alcol diviene progressivamente meno probabile nel tempo a causa della diluizione da parte delle secrezioni gastriche e della saliva, oltre che dello svuotamento gastrico. Ciò è stato dimostrato misurando i livelli di etanolo gastroduodenale dopo l'assunzione di alcol in volontari sani. Le concentrazioni di etanolo a livello gastrico dopo assunzione di alcol sono rapidamente scese del 70% in 10 minuti (Levitt *et al*, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). Con l'assunzione concomitante di alimenti lo svuotamento gastrico dell'alcol è ritardato, ma sempre significativo (50-60% in un'ora, Levitt, 1997, e Cortot *et al*, Digestive Diseases and Sciences 1986; 31:343-48).

3. Il CHMP ha tratto conclusioni arbitrarie. Innanzitutto, il parere non fornisce informazioni sui criteri di accettazione da applicare in relazione alla rilevanza clinica delle interazioni farmacocinetiche con l'alcol. In secondo luogo l'approccio del CHMP all'interazione con l'alcol non è coerente con quello riguardante l'interazione con gli alimenti.

Il parere non offre informazioni sui criteri di accettazione da applicare in relazione alla rilevanza clinica delle interazioni farmacocinetiche perché al momento non esistono criteri di accettazione standard da applicare in questo contesto.

Inoltre la correlazione IVIV, al momento, è incerta per la maggior parte dei prodotti. Da quanto espresso si desume che i dati sugli effetti *in vitro* dell'alcol sul profilo di dissoluzione dei prodotti non consentono necessariamente di prevedere in maniera affidabile il comportamento *in vivo*; pertanto le raccomandazioni di sospensione e riformulazione si dovrebbero adottare solo per i prodotti dove l'interazione *in vitro* è di portata tale da ritenere che il rischio per i pazienti possa essere elevato.

Nei suoi motivi dettagliati di riesame, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha utilizzato come esempio di interazione potenzialmente significativa dal punto di vista clinico un prodotto della concorrenza dove il rilascio di ossicodone è accelerato dalla presenza di alcol. Secondo i dati su un prodotto della concorrenza presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che ha richiesto il riesame, questo prodotto inizia a mostrare un rilascio accelerato di principio attivo dopo circa 30 minuti dall'esposizione all'alcol, e si sostiene che rilasci il 76,5% della dose di ossicodone entro un'ora dall'esposizione a concentrazioni di alcol intorno al 24%. Non è possibile ritenere che un prodotto con questo profilo di dissoluzione si comporti come una formulazione a rilascio immediato.

Un analogo studio sulla dissoluzione condotto nel 2007, tuttavia, ha dimostrato che a 60 minuti la percentuale di dissoluzione del prodotto di riferimento (ritenuto sicuro dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) in assenza di alcol era di fatto maggiore della percentuale di dissoluzione del prodotto concorrente quando esposto al 20% di alcol.

È interessante osservare che nei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il prodotto concorrente i maggiori effetti dell'alcol non vengono segnalati alle massime concentrazioni testate (40%), ma tra il 28% e il 32%. Questo particolare conferma ulteriormente i limiti dei dati presentati.

Dalle considerazioni precedenti, compresi i limiti dei dati esistenti e le attuali conoscenze scientifiche, ne consegue che il Comitato, al momento, non può esprimere raccomandazioni generali sui criteri di accettazione da applicare in relazione alla rilevanza clinica delle interazioni farmacocinetiche con l'alcol.

Inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nei suoi motivi per il riesame, ha considerato che il parere del CHMP non fosse coerente nell'approccio verso l'alcol e verso gli alimenti.

È noto che gli alimenti possono avere un effetto sui parametri farmacocinetici dei medicinali. È importante osservare a questo proposito che gli effetti delle interazioni relative agli alimenti si misurano *in vivo*, e pertanto i dati sugli effetti degli alimenti riflettono la reale portata dell'interazione, nel modo più accurato possibile. Le interazioni con gli alimenti vengono prese in considerazione e riportate negli SPC e nei fogli illustrativi a beneficio di medici e pazienti.

Per quanto concerne l'alcol, la maggior parte dei dati disponibili riguarda solo sperimentazioni *in vitro*. Pertanto, per le ragioni appena illustrate, non è possibile sostenere che siano direttamente riproducibili *in vivo*. Considerando che l'avvertenza sulla farmacocinetica proposta sconsiglia già l'uso concomitante di alcol, considerando anche i limiti dei dati *in vitro* e le difficoltà della loro interpretazione da parte dei medici, la maggioranza del Comitato ha espresso il parere che l'aggiunta di un'avvertenza sull'interazione farmacocinetica basata sulla descrizione dei dati *in vitro* non contribuirebbe a rendere più chiaro il messaggio sulla necessità di evitare l'assunzione concomitante di alcol né ai medici né ai pazienti.

Pertanto si è concluso che l'approccio non fosse coerente, innanzitutto perché la raccomandazione di non assumere il prodotto insieme all'alcol esisterà sempre a prescindere dalla formulazione. In secondo luogo perché, diversamente dall'alcol, le informazioni dell'SPC sulle interazioni con gli alimenti riflettono gli studi *in vivo* e pertanto rappresentano un vero valore aggiunto per medici e pazienti.

4. Il parere non è stato argomentato adeguatamente. In particolare, sono state espresse ipotesi sul comportamento di alcune formulazioni sulla sola base degli eccipienti. A questo

proposito il CHMP non ha preso in considerazione le prove fornite nell'audizione orale del 23 giugno 2010, volte a dimostrare il vizio di tali ipotesi.

L'aumento della percentuale di dissoluzione menzionato in precedenza, osservato nei prodotti a rilascio modificato, dipende dal fatto che la presenza di alcol rende instabile il sistema di rilascio stesso. Ciò dipende dalle specificità di ogni formulazione, ovvero le caratteristiche fisiche degli eccipienti e il processo di produzione. Tuttavia è chiaro che nei casi in cui si osserva il massimo grado di interazione *in vitro*, l'elevata solubilità in alcol degli eccipienti spiega chiaramente il fenomeno.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nei suoi motivi per il riesame, ha menzionato una pubblicazione di Smith *et al* (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) per spiegare che le formulazioni non si devono ritenere immuni agli effetti dell'alcol senza averne valutato i dati.

Nel suo parere iniziale, il CHMP non ha concluso che le formulazioni analizzate fossero immuni agli effetti dell'alcol. Il parere afferma con chiarezza che il 50% delle formulazioni, *in vitro*, subisce gli effetti dell'alcol. La questione oggetto di discussione, tuttavia, è se l'entità dell'interazione sia tale da poter ritenere che abbia rilevanza clinica e sia significativamente rischiosa per il paziente.

Si deve osservare che, mentre gli autori della pubblicazione citata concludono che "la dissoluzione *in vitro* può comprovare la resistenza della formulazione all'assunzione di alcol", non vengono proposte raccomandazioni per prodotti specifici dal momento che "...occorrono ulteriori ricerche per comprendere la relazione tra dosaggio, formulazione e configurazione e rilascio del farmaco in presenza di etanolo".

Il CHMP, avendo considerato tutti i motivi dettagliati per il riesame e le argomentazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ed avendo considerato le opinioni dei relatori, la discussione scientifica nell'ambito del Comitato e le conclusioni del gruppo di esperti *ad hoc*, oltre che le perplessità espresse dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a questo proposito, ha concluso che i prodotti contenenti un rivestimento in polimetacrilato-trietilcitrato sono nocivi in normali condizioni di impiego e che, per i restanti prodotti, sarà opportuno modificare le informazioni sul prodotto per includere un'avvertenza e una raccomandazione sulla necessità di evitare l'assunzione concomitante di alcol. Pertanto il Comitato ritiene di dover confermare il parere del 22 luglio 2010.

Motivi per la richiesta di modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dei fogli illustrativi e dell'etichettatura

Considerando quanto segue:

- Il Comitato ha preso in considerazione la procedura ex articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per gli oppioidi per via orale a rilascio modificato nel livello III della scala OMS per la gestione del dolore (dolore intenso e persistente resistente a farmaci precedenti) sul mercato dell'Unione europea,
- Il Comitato ha preso in considerazione tutti i dati disponibili presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio,
- Il Comitato ha ritenuto che un'interazione farmacodinamica tra prodotti a base di oppioidi e alcol possa verificarsi a prescindere dalla formulazione,
- Il Comitato ha considerato che, sulla base delle pubblicazioni disponibili, una significativa percentuale della popolazione di pazienti che assume questi medicinali non si astiene dal consumare alcol nonostante le avvertenze e le controindicazioni esistenti,
- Il Comitato ha rilevato che tutti i prodotti privi di rivestimento in polimetacrilato-trietilcitrato come meccanismo di rilascio modificato non suggeriscono una significativa interazione con l'alcol ritenuta pericolosa in condizioni normali d'uso,
- Il Comitato ha tuttavia rilevato che, poiché potrebbe verificarsi un'interazione farmacodinamica con l'alcol, le informazioni sul prodotto dei prodotti sopra menzionati dovrebbero descrivere in maniera chiara e armonizzata l'interazione farmacodinamica tra prodotti oppioidi e alcol,

Il Comitato ha quindi raccomandato la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per cui le sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono specificate nell'Allegato III.

Dal momento che non tutti i medicinali oggetto di questo riesame hanno presentato dati, le autorità nazionali competenti dovrebbero assicurare che vengano intraprese misure adeguate per i singoli prodotti sulla base del meccanismo a rilascio modificato dei prodotti approvati in ciascuno Stato membro.

Motivi per la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerando quanto segue:

- Il Comitato ha preso in considerazione la procedura ex articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche per gli oppioidi per via orale a rilascio modificato nel livello III della scala OMS per la gestione del dolore (dolore intenso e persistente resistente a farmaci precedenti),
- Il Comitato ha preso in considerazione tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio,
- Il Comitato ha rilevato che potrebbe verificarsi un'interazione farmacodinamica tra prodotti oppioidi e alcol indipendentemente dalla formulazione,
- Inoltre il Comitato ha rilevato che la presenza dell'alcol ha un effetto significativo sul profilo di dissoluzione dei prodotti con rivestimento di polimetacrilato-trietilcitrato come meccanismo di rilascio modificato, il che causa un rilascio rapido incontrollato della maggior parte delle sostanze attive, e pertanto il prodotto presenta una significativa interazione con l'alcol, con effetti clinici potenzialmente gravi (ad esempio depressione respiratoria e morte),
- Il Comitato, in base alla letteratura pubblicata, ha rilevato che una significativa percentuale della popolazione dei pazienti che fa uso di tali prodotti non si astiene dal consumo di alcol nonostante le avvertenze e controindicazioni esistenti, e che pertanto le attuali misure di minimizzazione non affrontano il problema in modo adeguato,
- Il Comitato è inoltre dell'opinione che ulteriori misure di minimizzazione dei rischi non sarebbero adeguate per affrontare il problema,
- Il Comitato ha pertanto rilevato che i pazienti esposti ai prodotti sopra menzionati e all'assunzione concomitante di alcol corrono rischi notevolmente maggiori di sviluppare reazioni avverse gravi quali depressione respiratoria e morte,
- Il Comitato è del parere che i prodotti oppioidi per via orale a rilascio modificato nel livello III della scala OMS per la gestione del dolore con rivestimento di polimetacrilato-trietilcitrato come meccanismo di rilascio modificato siano nocivi in condizioni di utilizzo normali in conformità con l'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche.

Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti oppioidi per via orale a rilascio modificato nel livello III della scala OMS per la gestione del dolore con rivestimento di polimetacrilato-trietilcitrato come meccanismo di rilascio modificato (vedere Allegato I).

Perché la sospensione venga annullata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono provare che il prodotto sia stato riformulato, che presenti un profilo di rilascio accettabile con lo stesso livello di qualità, sicurezza ed efficacia della formulazione attualmente autorizzata, ma senza la sua significativa interazione con l'alcol. La nuova formulazione deve essere approvata dalle Autorità nazionali competenti degli stati membri interessati (vedere Allegato IV).