

ANNEX II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għas-sospensjoni/l-emendar tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, il-fuljett ta' tagħrif u t-tikkettar ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti opjojdi b'rilaxx modifikat fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni tal-uġiġħ (uġiġħ sostnut intens reżistenti għall-medikazzjonijiet preċedenti) (ara l-Anness I)

1. Introduzzjoni

Fit-18 ta' Settembru 2009, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata.

Fil-kuntest tal-proċeduri tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom oxycodone, ġew senjalati xi differenzi possibbli fil-profil ta' sigurtà tal-oriġinatur u ta' prodotti ġeneriċi fir-rigward tal-interazzjoni mal-alkoħol. Imbagħad is-CHMP intalab mill-Kummissjoni Ewropea biex jistabbilixxi jekk hemmx il-ħtieġa li jieħu miżuri speċifiċi sabiex jindirizza l-konsegwenzi tal-interazzjoni bejn prodotti opjojdi b'saħħithom orali b'rilaxx modifikat u l-alkoħol.

Għaldaqstant, il-Kummissjoni Ewropea talbet lis-CHMP sabiex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali orali b'rilaxx modifikat awtorizzati tal-iskala ta' livell III tal-WHO għall-ġestjoni tal-uġiġħ (uġiġħ sostnut intens reżistenti għal medikazzjonijiet preċedenti) (li fihom morfina, oxycodone, fentanyl u hydromorphone) għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospiżi jew jiġu rtirati.

Prodotti b'rilaxx modifikat huma forom ta' dożaġġ kumplessi mfasslin sabiex jerġu mediċini b'mod ikkontrollat sabiex jintlaħqu l-profil ta' effikaċja u sigurtà mixtieqa. Jekk, madankollu, is-sistema ta' rilaxx modifikat tkun influwenzata minn fattur estern jew minn sustanza (bħall-alkoħol), huwa possibbli li kwantità kbira tas-sustanza attiva tiġi rilaxxata fi żmien qasir sabiex tkun tixbaħ forma ta' dożaġġ b'rilaxx immedjat. Dan l-effett huwa magħruf bħala 'dumping tad-doża'.

Sabiex jiġi stmat il-potenzjal għad-dumping tad-doża ta' kull prodott, il-MAHs tal-prodotti fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni ta' uġiġħ sever intalbu jissottomettu dejta dwar il-prodotti tagħhom. Livell III tal-iskala WHO jinkludi fentanyl, hydromorphone, morfina u oxycodone, madankollu ebda prodott b'rilaxx modifikat orali li fih fentanyl ma huwa awtorizzat fil-preżent fl-UE, minħabba li b'effett tal-ewwel użu sinifikanti, amminstrazzjoni orali ta' fentanyl mhijiex fattibbli.

2. Kwistjonijiet ta' kwalità

Dejta ta' dissoluzzjoni ġiet sottomessa għal żewġ sistemi ta' rilaxx ikkontrollat differenti ta' hydromorphone, erba' sistemi ta' rilaxx ikkontrollat differenti ta' oxycodone, u seba' sistemi ta' rilaxx ikkontrollat differenti ta' morfina.

Mill-prodotti ittestjati, ħamsin fil-mija tal-formolazzjonijiet instabu li kienu affettwati minn soluzzjonijiet ta' alkoħol *in vitro*. L-effett tal-alkoħol fuq ir-rata ta' dissoluzzjoni kien wieħed ħafif f'bosta każijiet, għajr għal formolazzjoni waħda tal-morfina (kapsuli tal-morfina ta' waħda kuljum). Din il-formolazzjoni tal-morfina b'kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate bħala mekkaniżmu ta' rilaxx modifikat ġiet identifikata bħala prodott fejn jista' jseħħ dumping tad-doża meta meħud flimkien mal-alkoħol. Id-dejta *in vitro* uriet rilaxx ta' 80% tal-mediċina fi żmien 15-il minuta f'20% ta' soluzzjoni tal-alkoħol. Il-formolazzjoni bbażata fuq polymethacrylate-triethylcitrate hija sensitiva ħafna għall-alkoħol bil-karatteristiċi ta' rilaxx modifikat tagħha jinqerdu ftit wara l-espożizzjoni, li jagħmluha tixbah formolazzjoni ta' rilaxx immedjat.

Prodott li fih hydromorphone u sistema ta' rilaxx prolongat li tikkonsisti minn ammonio methacrylate co-polymer tip B (Eudragit RS) sofriet ukoll minn effett sinifikanti ta' koncentrazzjonijiet għoljin ta' alkoħol mad-dissoluzzjoni *in vitro*. Il-prodott qatt ma ġie kkummerċjalizzat.

Il-bqija tas-sistemi ma ġewx affettwati b'mod sinifikanti bl-alkoħol.

3. Kwistjonijiet kliniċi

Għal ħafna mill-prodotti vvalutati, giet sottomessa biss dejta *in vitro*. F'għadd ta' każijiet limitati, il-MAH ipprezenta wkoll ir-riżultati ta' studji *in vivo* u/jew reviżjoni ta' rapporti ta' avvenimenti avversi li setgħu kienu relatati mal-użu konkomettanti tal-alkoħol.

Studji *in vivo* mwettqa b'formolazzjoni ta' hydromorphone ibbażati fuq ammonio methacrylate copolymer tip B (Eudragit RS) ikkonfermaw id-dejta *in vitro* eżistenti li tissuġġerixxi li l-alkoħol jaffettwa l-formolazzjoni.

Studju ieħor imwettaq b'formolazzjoni ta' hydromorphone ibbażat fuq formolazzjoni ta' cellulose acetate 398-10 u Macrogol 3350 ikkonferma l-konkluzjonijiet tal-istudji *in vitro* li l-effett ta' alkoħol koamministrat fuq il-parametri PK huwa wieħed pjuttost limitat.

Ir-riżultati tal-uniku studju bi prodott tal-morfina (formolazzjoni ta' ethylcellulose N-50, methacrylic o copolymer tip C, polyethylene glycol 6000 u diethyl phthalate) jindikaw li kwantità relattivament għolja ta' alkoħol kważi ma għandha ebda effett *in vivo*.

Ġie rrapportat għadd baxx ta' każijiet ta' interazzjoni bejn alkoħol u prodotti opjojdi, ħafna mir-rapporti involvew doża eċċessiva jew abbuż intenzjonali flimkien ma' prodotti oħrajn u xi wħud kienu fatali. Minħabba t-tip ta' prodotti u l-popolazzjoni tal-pazjenti involuta, huwa rikonoxxut li n-nuqqas ta' rrapportar huwa wieħed konsiderevoli.

L-użu tal-alkoħol huwa komuni f'pazjenti f'uġiġh kroniku minħabba l-fatt li jnaqqas il-perċezzjoni tal-uġiġh. Fil-litteratura xjentifika, ix-xorb tal-alkoħol ssir referenza għalih bħala mekkaniżmu ta' mod kif wieħed jittratta s-sitwazzjoni sabiex jiġi indirizzat l-istress assoċjat mal-uġiġh.

Dan jista' jkun aggravat aktar mill-fatt li ħafna pazjenti b'uġiġh kroniku jsofru wkoll minn dipressjoni. Dipressjoni u uġiġh fl-istess ħin għandhom impatt ferm ikbar minn jew disturb waħdu u, f'pazjenti b'uġiġh, id-dipressjoni hija assoċjata ma' aktar siti ta' uġiġh, aktar intensità ta' uġiġh, dewmien itwal tal-uġiġh, u probabbiltà ikbar ta' rispons ta' kura dgħajfef (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 Ottubru; 70(8): 890-897).

L-assocjazzjoni bejn l-uġiġh u x-xorb giet evalwata minn Brennan et al fi studju koorti ta' 401 anzjan b'imġiba differenti fir-rigward tax-xorb (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Ġew inkluzi kemm min jixrob bi problema kif ukoll min jixrob mhux bi problema. Kemm min jixrob bi problema kif ukoll min jixrob mhux bi problema rrapportaw li jużaw l-alkoħol biex jiġġestixxu l-uġiġh, għalkemm fil-grupp tal-aħħar, kemmxejn inqas (ara figura 1). L-uġiġh fil-linja bażi kien fattur ta' tbassir sinifikanti għall-użu tal-alkoħol fil-perjodu ta' follow-up ta' 3 snin.

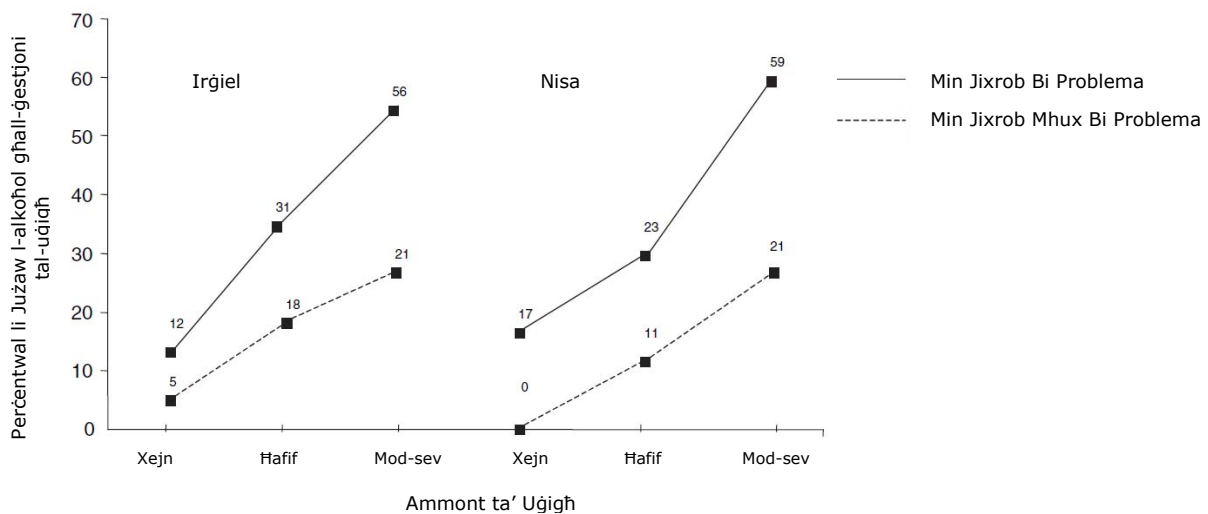


Figura I Użu tal-alkoħol għall-ġestjoni tal-uġiġh fost min jixrob bi problema kif ukoll min jixrob mhux problematiku

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

Filwaqt li jista' jigi argumentat li pazjenti jistgħu jużaw inqas alkoħol bħala strategija ta' medikazzjoni personali jekk jiġu ttrattati b'mod suffiċjenti b'analgeziċi bħal opjojdi, ir-riżultati ta' stħarriġ ippubblikat dan l-aħħar (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) juru stil ta' imġiba differenti. F'dan l-istudju, is-suġġetti ġew intervistati dwar in-numru ta' konsum tal-alkoħol tagħhom tal-aħħar ġimgħa u dwar il-frekwenza ta' teħid ta' ħafna xorb alkoħoliku f'daqqa (binge drinking) tul l-aħħar xahar (5292 wieġbu) Madwar 20% ta' dawġ li wieġbu rrapportaw uġiġh kroniku (>6 xhur). L-assoċjazzjoni bejn l-uġiġh kroniku u l-użu tal-alkoħol hija mogħtija fil-qosor fit-tabella hawn taħt.

Tabella 2

Riżultati minn analiżi ta' rigressjoni loġistika multivarjata li turi l-assoċjazzjoni bejn uġiġh kroniku u l-imġiba fir-rigward tal-alkoħol

	%	Or ^a	95% CI	ç
Teħid għoli ta' alkoħol^b				
Total	14.2			5159
Uġiġh kroniku u użu ta' opjojdi	10.8	0.71	0.39-1.31	119
Uġiġh kroniku u mingħajr użu ta' opjojdi	13.5	0.91	0.74-1.13	943
Ebda uġiġh kroniku	14.4	1		4097
Ħafna xorb f'daqqa għallinqas darba fix-xahar^c				
Total	48.8			5186
Uġiġh kroniku u użu ta' opjojdi	22.3	0.36	0.22-0.57	120
Uġiġh kroniku u mingħajr użu ta' opjojdi	42.5	0.87	0.74-1.02	953
Ebda uġiġh kroniku	50.9	1		4113
Konsum ta' alkoħol għallinqas darba fix-xahar				
Total	17.1			5178
Uġiġh kroniku u użu ta' opjojdi	33.1	2.41	1.58-3.67	120
Uġiġh kroniku u mingħajr użu ta' opjojdi	21.9	1.44	1.19-1.73	951
Ebda uġiġh kroniku	15.6	1		4107

^a Aġġustat għas-sess, età u skola u edukazzjoni vokazzjonali kombinati.

^b Teħid ta' kull ġimgħa: irġiel, >21 xarba: nisa, >14 xarba.

^c Ħames xarbiel jew iktar f'okkażjoni waħda

Pazjenti li jiġu kkurati b'opjojdi għandhom it-tendenza li jixorbu inqas alkoħol minn pazjenti li ma jużaw ebda opjojde. Madankollu, perċentwal sinifikanti tal-pazjenti b'uġiġh kroniku li jużaw opjojdi xorta jirrapportaw teħid qawwi ta' alkoħol (10.8%) u xorb ta' ammont kbir ta' alkoħol f'daqqa għallinqas darba fix-xahar (22.3%), minkejja twissijiet eżistenti.

4. Bilanċ tal-Benefiċċju Riskju

Wara li ġiet ikkunsidrata d-dejta kollha pprezentata, jista' jigi konkluż li l-maġġoranza l-kbira ta' prodotti opjojdi orali b'rilaxx modifikat fl-Unjoni Ewropea ma jesebixxux interazzjoni klinikament sinifikanti mal-alkoħol.

Filwaqt li tista' sseħħ interazzjoni farmakodinamika mal-alkoħol irrispettivament mill-formolazzjoni, f'ħafna każi, interazzjoni farmakokinetika ma tkunx klinikament sinifikanti b'tali mod li tkun teħtieġ miżuri li jmorru 'l hinn mill-formolazzjoni proposta għall-informazzjoni tal-prodott. Ħamsin fil-mija tal-

formolazzjonijiet ivvalutati huma affettwati minn soluzzjonijiet tal-alkoħol *in vitro*, iżda fil-maġġoranza tal-każijiet, l-effett tal-alkoħol fuq ir-rata ta' dissoluzzjoni huwa wieħed ħafif.

L-eċċezzjoni hija formolazzjoni waħda ta' morfina li tuża kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate b'ħala mekkaniżmu ta' rilaxx modifikat, li għaliha jista' jseħħ dumping tad-doża meta tittiehed flimkien mal-alkoħol. Il-profil ta' dissoluzzjoni ta' dan il-prodott (80% sustanza mdewba fi żmien 15-il min f'20% alkoħol) huwa l-hinn mill-limitu tal-Ph. Eur għal prodotti b'rilaxx konvenzjonali (NLT 75% sustanza attiva mdewba fi żmien 45 minuta). Barra minn hekk, minħabba li l-prodott mediċinali bbażat fuq dan il-mekkanizmu ta' rilaxx huwa maħsub għal dożaġġ ta' darba kuljum, il-kontenut ta' morfina huwa wieħed għoli u għaldaqstant, ir-riskju ta' avvenimenti avversi wara dumping tad-doża huwa wkoll oġġla.

Ġie osservat effetti sinifikanti wkoll fil-formolazzjoni ta' hydromorphone darba kuljum li mhijiex ikkummerċjalizzata fl-UE.

Fid-dawl tad-dejta eżistenti, inkluż id-dejta ppubblikata dwar l-użu tal-alkoħol f'pazjenti kkurati b'opjojdi, il-Kumitat huwa tal-opinjoni li t-twissijiet u l-kontraindikazzjonijiet attwali mhumiex biżżejjed biex jiproteġu lill-pazjenti mill-interazzjoni sinifikanti ta' alkoħol osservata fil-formolazzjoni ta' polymethacrylate-triethylcitrate. Il-Kumitat huwa wkoll tal-opinjoni li aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji ma jindirizzawx it-ħassib b'mod adegwat

Għaldaqstant, pazjenti li jieħdu din il-formolazzjoni partikolari huma esposti għal riskju ferm ikbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi serji b'ħal dipressjoni respiratorja u mewt.

Għall-prodotti opjojdi orali b'saħħithom b'rilaxx modifikat l-oħrajn kollha fis-suq Ewropew (formolazzjonijiet li ma fihomx polymethacrylate-triethylcitrate), ma ġie identifikat ebda riskju sinifikanti ta' dumping tad-doża dovut għall-alkoħol. Madankollu, għal dawn il-prodotti kollha, tista' sseħħ interazzjoni farmakodinamika u din għandha tissemma' fl-Infurmazzjoni tal-Prodott tal-prodotti kollha b'mod konsistenti. Filwaqt li ħafna mill-prodotti diġà fihom twissijiet u referenza għal din l-interazzjoni fl-SPC, il-formolazzjoni għandha tiġi armonizzata sabiex tiżgura l-istess livell ta' għarfien.

Il-valutazzjoni fi ħdan din il-proċedura pprovdiet ħarsa ġenerali tas-sistemi ta' rilaxx modifikat użati fl-Unjoni Ewropea fi prodotti ta' opjojdi orali. Mhux il-MAHs kollha ta' prodotti opjojdi orali ta' rilaxx modifikat fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni tal-uġiġ fis-suq Ewropew issottomettew dejta, u għaldaqstant ma jistax jiġi ggarantit li l-prodotti kollha approvati fl-UE ġew evalwati. Għaldaqstant, l-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti għandhom jistabbilixxu, fuq il-bażi tal-mekkanizmu ta' rilaxx modifikat tal-prodotti approvati fl-Istat Membru tagħhom, l-azzjonijiet xierqa li għandhom jittieħdu għal prodotti individwali.

5. Proċedura ta' evalwazzjoni mill-ġdid

Wara l-opinjoni tas-CHMP tat-22 ta' Lulju 2010, MAH wieħed ippreżenta raġunijiet dettaljati għall-evalwazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni.

Il-MAH esprima l-fehma li:

1. Is-CHMP ma kienx indirizza l-kwistjoni tar-riskju addizzjonali għall-pazjenti li nħoloq permezz ta' formulazzjonijiet ta' opjojdi b'rilaxx modifikat li juru vulnerabbiltà akbar għall-alkoħol meta mqabbla mal-prodott ta' referenza, filwaqt li ma joffru l-ebda benefiċċju ulterjuri għall-pazjenti.
2. L-Opinjoni ma kkunsidratx il-parir preċedenti tal-gruppi ta' ħidma tagħha stess, jiġifieri l-EWP u l-QWP, li kienu ġew mitluba mis-CMD(h); u lanqas ma pprovdiet raġuni valida għalfejn ma tatx każ ta' dak il-parir.
3. Il-konkluzjonijiet tas-CHMP kienu arbitrarji. L-ewwel nett, l-Opinjoni ma tipprovdiet l-ebda infurmazzjoni rigward il-kriterji ta' aċċettazzjoni li għandhom ikunu applikati fir-rigward tas-sinifikat kliniku tal-interazzjonijiet farmakokinetiċi mal-alkoħol. It-tieni, l-approċċ tas-CHMP lejn l-interazzjoni tal-alkoħol huwa inkompatibbli mal-approċċ tiegħu lejn l-interazzjonijiet tal-ikel.
4. L-Opinjoni ma kinitx raġunata kif xieraq. B'mod partikolari, saru suppożizzjonijiet dwar l-imġiba ta' ċerti formulazzjonijiet ibbażati biss fuq is-sustanzi mhux attivi; f'dan ir-rigward is-CHMP ma kkunsidratx l-evidenza pprovduta fis-Smigħ Orali fit-23 ta' Ġunju 2010 li dawn is-suppożizzjonijiet huma żbaljati.

Wara t-talba tal-MAH, is-CHMP sejjaħ laqgħa ta' Esperti Ad-Hoc inkluzi esperti dwar ix-xjenza tat-teknoloġija/tal-formulazzjonijiet, il-farmakokinetika u l-prattika klinika/medika sabiex isibu tweġibiet fuq bażi konsultattiva għal mistoqsijiet speċifiċi rigward ir-raġunijiet għall-evalwazzjoni mill-ġdid.

Wara li evalwa r-raġunijiet dettaljati għall-evalwazzjoni mill-ġdid li ppreżenta l-MAH, ir-rapporti ta' valutazzjoni tar-rapporteurs, il-konklużjonijiet li ħarġu mil-laqgħa tal-esperti ad hoc flimkien mat-tħassib li esprima l-MAH dwar il-konklużjonijiet tal-laqgħa tal-esperti ad hoc u l-informazzjoni kollha sottomessa waqt il-proċedura ta' referenza, is-CHMP iddiskuta kull raġuni ppreżentata:

1. Is-CHMP ma kienx indirizza l-kwistjoni tar-riskju addizzjonali għall-pazjenti li nħoloq permezz ta' formulazzjonijiet ta' opjojdi b'rilaxx modifikat li juru vulnerabbiltà akbar għall-alkoħol meta mqabbla mal-prodott ta' referenza, filwaqt li ma joffru l-ebda benefiċċju ulterjuri għall-pazjenti.

Is-CHMP kien indirizza l-kwistjoni ta' riskju addizzjonali għall-pazjenti fl-opinjoni inizjali tiegħu, u bħala konsegwenza ġiet adottata rakkomandazzjoni sabiex jiġu sospiżi u fformulati mill-ġdid il-formulazzjonijiet fejn l-interazzjoni kienet ta' tali kobor li l-prodotti jixbhu essenzjalment formulazzjoni ta' rilaxx immedjat (filwaqt li jkun fihom id-doża ta' opjojdi meħtieġa għal formulazzjoni ta' rilaxx modifikat). F'dan il-kuntest, il-fatt li l-prodott huwa maħsub għall-użu ta' darba jew darbtejn kuljum jista' jkun importanti minħabba d-doża akbar li normalment tkun tinsab fil-formulazzjonijiet ta' darba kuljum.

Barra minn hekk, is-CHMP qabel dwar l-inkluzjoni ta' twissija farmakodinamika għall-prodotti l-oħrajn kollha fis-suq Ewropew. Dan huwa ġġustifikat fuq il-baži li tista' sseħħ interazzjoni farmakodinamika bejn il-prodotti opjojdi u l-alkoħol irrispettivament mill-formulazzjoni. Il-Kumitat iddiskuta wkoll il-possibbiltà li tiġi introdotta twissija farmakokinetika f'dawk il-każijiet fejn jista' jkun hemm suspett ta' xi interazzjoni oħra fil-formulazzjonijiet. F'dan ir-rigward, ġie nnutat li l-korrelazzjoni *in vitro* - *in vivo* m'hijiex ċara fil-parti l-kbira tal-każijiet, u għaldaqstant ma jkunx xieraq li wieħed jassumi interazzjoni farmakokinetika. Dan jintwera ċar mid-dejta eżistenti għal prodott partikolari li l-interazzjoni *in vitro* tiegħu hija sinifikanti iżda l-parametri farmakokinetiċi tiegħu ma kienux daqstant differenti fost is-suġġetti li ħadu l-prodott mal-ilma jew mal-alkoħol (prodott *ethylcellulose N-50*, *methacrylic acid copolymer* tat-tip C, *polyethylene glycol 6000* u *diethyl phthalate*).

Il-Kumitat irrifletta wkoll dwar l-utilità ta' twissija farmakokinetika għal dawk li jippreskrivu u għall-pazjenti fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott li tirreferi għad-dejta *in vitro*. Meta wieħed iqis li t-twissija farmakodinamika proposta diġà twissi kontra l-użu konkomitanti mal-alkoħol, meta wieħed iqis ukoll il-limitazzjonijiet tad-dejta *in vitro* u d-diffikultajiet ta' dawk li jippreskrivu sabiex jinterpretawha, il-parti l-kbira tal-Kumitat kienet tal-parir li ż-żieda ta' twissija ta' interazzjoni farmakokinetika bbażata fuq deskrizzjoni tad-dejta *in vitro* ma tgħinx sabiex tiċċara l-messaġġ lill-pazjenti u lil dawk li jippreskrivu dwar il-ħtieġa li jkun evitat l-użu konkomitanti mal-alkoħol.

2. L-Opinjoni ma kkunsidratx il-parir preċedenti tal-gruppi ta' ħidma tagħha stess, jiġifieri l-EWP u l-QWP, li kienu mitluba mis-CMD(h); u lanqas ma pprovdiet raġuni valida għalfejn ma tatx każ ta' dak il-parir.

Meta adotta l-opinjoni tiegħu tat-22 ta' Lulju 2010 dwar din il-proċedura, is-CHMP kien kompletament konxju dwar il-pożizzjonijiet tal-gruppi differenti ta' ħidma. Il-parir tal-QWP kien li l-formulazzjonijiet għandhom, jekk huwa possibbli, ikunu żviluppati b'mod li jiġi evitat nuqqas ta' kompatibbiltà fiżjokimika mal-alkoħol. Fejn m'huwiex possibbli, il-QWP irrakkomanda l-inkluzjoni ta' kliem differenzjali fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott. Il-kwistjoni ta' x'jista' jkun ikkunsidrat bħala interazzjoni klinikament sinifikanti mal-alkoħol tħalliet għall-kunsiderazzjoni tal-EWP. Il-parir tal-EWP kien li jiġi kkunsidrat ix-xenarju tal-aġħar każ, inkluzi ħinijiet ta' residenza gastrika ta' siegħa sa sagħtejn u l-possibbiltà ta' espożizzjoni għal konċentrazzjonijiet għoljin ta' alkoħol. Bħala konsegwenza, fejn jidher rilaxx mgħaġġel tal-medicina, ir-rakkomandazzjoni tal-EWP kienet li jiġu kkunsidrati twissijiet fuq it-tikketta u strategiji ta' ġestjoni tar-riskju.

Fir-raġunijiet dettaljati tiegħu għall-evalwazzjoni mill-ġdid il-MAH irrefera għall-analiżi statistika li tikkonferma mġiba differenti fil-preżenza tal-alkoħol għal prodott ġeneriku u l-prodott originatur tiegħu. Dan l-aspett ma jaqax taħt l-ambitu ta' din il-proċedura u ma jipprovdix informazzjoni rilevanti għal din il-kwistjoni. Aktar milli jkun ikkonfermat li l-ġeneriku u l-originatur huma bijoekwivalenti, huwa importanti li f'din l-analiżi jkun ikkunsidrat jekk l-effett osservat *in vitro* huwiex riskju inaċċettabbli għall-pazjenti.

Fl-evalwazzjoni tiegħu, il-Kumitat ikkunsidra d-dejta pprezentata għad-diversi punti ta' ħin. Interazzjoni kbira wara l-konsum tal-alkoħol issir inqas possibbli mal-ħin minħabba l-effett ta' dilwizzjoni permezz tat-tnixxijiet gastrici u s-saliva, u t-tbattil gastriku. Dan jintwera permezz tal-kejl tal-livelli gastrici-duwodenali ta' etanol wara l-konsum tal-alkoħol f'voluntiera b'saħħithom. Il-koncentrazzjonijiet ta' etanol gastriku waqgħu malajr b'70% f'10 minuti wara l-konsum tal-alkoħol (Levitt et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Mal-ikel it-tbattil gastriku tal-alkoħol idum aktar, iżda xorta huwa sinifikanti (50-60% f'siegha, Levitt, 1997, u Cortot et al, *Digestive Diseases and Sciences* (Mard u Xjenzi tad-Digestjoni) 1986; 31:343-48).

3. Il-konkluzjonijiet tas-CHMP kienu arbitrarji. L-ewwel nett, l-Opinjoni ma tipprovdi l-ebda informazzjoni rigward il-kriterji ta' aċċettazzjoni li għandhom ikunu applikati fir-rigward tas-sinifikat kliniku tal-interazzjonijiet farmakokinetiċi mal-alkoħol. It-tieni, l-approċċ tas-CHMP lejn l-interazzjoni tal-alkoħol huwa inkompatibbli mal-approċċ tiegħu lejn l-interazzjonijiet tal-ikel.

L-Opinjoni ma tipprovdi informazzjoni dwar il-kriterji ta' aċċettazzjoni li għandhom ikunu applikati fir-rigward tas-sinifikat kliniku tal-interazzjonijiet farmakokinetiċi peress li fil-preżent m'hemm l-ebda kriterju standard ta' aċċettazzjoni li għandu jkun applikat f'dan il-kuntest.

Barra minn dan, il-korrelazzjoni IVIV attwalment m'hijiex ċerta għall-parti l-kbira tal-prodotti. Minn dan joħroġ li d-dejta pprezentata dwar l-effetti *in vitro* tal-alkoħol fuq il-profil ta' dissoluzzjoni ta' dawn il-prodotti mhux bilfors tbassar l-imġiba *in vivo* b'mod affidabbli u għaldaqstant ir-rakkomandazzjonijiet b'has-sospensjoni u l-formulazzjoni mill-ġdid tal-prodotti għandhom ikunu adottati biss għal prodotti li l-interazzjoni *in vitro* tagħhom hija ta' tali kobor li l-prodotti jitqiesu li joħolqu riskji serji għall-pazjenti.

Fir-raġunijiet dettaljati tiegħu għall-evalwazzjoni mill-ġdid, il-MAH irrefera għal prodott kompetitur li fih ir-rilaxx ta' oxycodone huwa mgħaġġel fil-preżenza tal-alkoħol b'ħala eżempju ta' interazzjoni potenzjalment klinikament sinifikanti. Skont id-dejta dwar prodott kompetitur ipprezentata mill-MAH li talab l-evalwazzjoni mill-ġdid, dan il-prodott jibda juri rilaxx mgħaġġel tas-sustanza attiva wara madwar 30 minuta mill-espożizzjoni għall-alkoħol, u huwa mifhum li jirrilaxxa 76.5% tad-doża ta' oxycodone fi żmien siegħa mill-espożizzjoni għal konċentrazzjonijiet ta' madwar 24% alkoħol. Prodott b'dan il-profil ta' dissoluzzjoni ma jistax jitqies li jgħib ruħu b'ħal formulazzjoni ta' rilaxx immedjat.

Madankollu, studju simili dwar id-dissoluzzjoni mill-2007, wera li fis-60 minuta r-rata ta' dissoluzzjoni tal-prodott ta' referenza (li l-MAH jikkunsidra b'ħala prodott sigur) fin-nuqqas tal-alkoħol kienet fil-fatt oġġla mir-rata ta' dissoluzzjoni li l-prodott kompetitur kellu meta kien espost għal 20% alkoħol.

Ta' min jinnota li, fid-dejta li pprezenta l-MAH dwar dan il-prodott kompetitur, l-aktar effett qawwi tal-alkoħol m'huwiex fl-oġġla konċentrazzjonijiet ta' alkoħol ittestjati (40%), iżda bejn 28%-32%. Dan ikompli jispjega l-limitazzjonijiet tad-dejta pprezentata.

Minn dawn il-kunsiderazzjonijiet kollha, inklużi l-limitazzjonijiet tad-dejta eżistenti u l-istatus attwali tal-għarfien xjentifiku, jirriżulta li rakkomandazzjonijiet ġenerali għal kriterji ta' aċċettazzjoni li għandhom ikunu applikati fir-rigward tas-sinifikat kliniku tal-interazzjonijiet farmakokinetiċi mal-alkoħol ma jistgħux ikunu ddeterminati mill-Kumitat f'dan il-waqt.

Il-MAH ikkunsidra wkoll, fir-raġunijiet tiegħu għall-evalwazzjoni mill-ġdid, li l-opinjoni tas-CHMP ma kinitx konsistenti fl-approċċ tagħha rigward l-interazzjonijiet tal-alkoħol u dawk tal-ikel.

Huwa magħruf sew li l-ikel jista' jkollu effett fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali. Huwa importanti li jkun innutat f'dan ir-rigward li l-effetti ta' interazzjonijiet relatati mal-ikel huma mkejla *in vivo*, u għalhekk id-dejta dwar l-effetti tal-ikel tirrifletti, bl-aktar mod preċiż possibbli, il-kobor reali tal-interazzjoni. L-interazzjonijiet relatati mal-ikel ikunu kkunsidrati u riflessi fl-SPC u fil-fuljett ta' tagħrif għall-benefiċċju tal-pazjenti u ta' dawk li jippreskrivu.

Fil-każ tal-alkoħol, il-parti l-kbira tad-dejta disponibbli tirrigwarda l-ittestjar *in vitro* biss, u għaldaqstant ma tistax titqies, għar-raġunijiet li ġew spjegati qabel, li tista' tkun riprodotta b'mod dirett *in vivo*. Meta wieħed iqis li t-twissija farmakodinamika proposta diġà twissi kontra l-użu konkometanti mal-alkoħol, meta wieħed iqis ukoll il-limitazzjonijiet tad-dejta *in vitro* u d-diffikultajiet ta' dawk li jippreskrivu sabiex jinterpretawha, il-parti l-kbira tal-Kumitat kienet tal-parir li ż-zieda ta' twissija ta' interazzjoni farmakokinetika bbażata fuq deskrizzjoni tad-dejta *in vitro* ma tgħinx sabiex

tiċċara l-messaġġ lill-pazjenti u lil dawk li jippreskrivu dwar il-ħtieġa li jkun evitat l-użu konkomitanti mal-alkoħol.

Għaldaqstant huwa konkluż li l-approċċ m'huwiex inkompatibbli, l-ewwel nett peress li fil-każ tal-alkoħol, dejjem sejra teżisti rakkomandazzjoni sabiex il-prodott ma jittiehedx mal-alkoħol tkun xi tkun il-formulazzjoni. It-tieni, peress li għall-kuntrarju tal-alkoħol, l-informazzjoni tal-SPC dwar l-interazzjonijiet mal-ikel tirrifletti studji in vivo u għaldaqstant għandha valur miżjud ċar għal dak li jippreskrivi u għall-pazjent.

4. L-Opinjoni ma kinitx raġunata kif xieraq. B'mod partikolari, saru suppożizzjonijiet dwar l-impjiba ta' ċerti formulazzjonijiet ibbażati biss fuq is-sustanzi mhux attivi; f'dan ir-rigward is-CHMP ma kkunsidrax l-evidenza pprovduta fis-Smigh Orali fit-23 ta' Ġunju 2010 li dawn is-suppożizzjonijiet huma żbaljati.

Iż-żieda antiċipata fir-rata ta' dissoluzzjoni osservata fil-każ ta' prodotti ta' rilaxx modifikat hija riżultat tal-fatt li s-sistema ta' rilaxx modifikat issir instabbli fil-preżenza tal-alkoħol. Dan ikun relatat mal-ispeċifità ta' kull formulazzjoni, jiġifieri l-karatteristiċi fiżiċi tas-sustanzi mhux attivi u l-proċess ta' manifattura. Madankollu huwa ċar li, fil-każijiet fejn kien osservat l-ogħla grad ta' interazzjoni, is-solubbiltà għolja tas-sustanzi mhux attivi fl-alkoħol ipprovdiet spjegazzjoni ċara għall-osservazzjoni.

Fir-raġunijiet tiegħu għall-evalwazzjoni mill-ġdid il-MAH semma dokument ta' Smith et al (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media* (Id-dissoluzzjoni in vitro ta' pilloli u kapsuli orali ta' rilaxx modifikat f'mezzi etanolici), *International Journal of Pharmaceutics* 398 (2010) 93-96) sabiex jispjega li m'għandux ikun preżunt li l-formulazzjonijiet m'humiex affettwati mill-alkoħol mingħajr ma tkun evalwata d-dejta.

Fl-Opinjoni inizjali tiegħu, is-CHMP ma kkonkludix li l-formulazzjonijiet analizzati ma kienux affettwati mill-alkoħol. Huwa ddikjarat b'mod ċar fl-Opinjoni li 50% tal-formulazzjonijiet instabu li huma affettwati mill-alkoħol in vitro. Il-kwistjoni diskussa hija, madankollu, jekk il-kobor ta' interazzjoni huwiex tali li jista' jitqies klinikament sinifikanti u jirrappreżenta riskju sinifikanti għall-pazjent.

Għandu jkun innutat li, għalkemm l-awturi tad-dokument imsemmi qabel ikomplu jikkonkludu li '*id-dissoluzzjoni in vitro tista' tipprovdì evidenza rigward l-awsterità tal-formulazzjonijiet għall-alkoħol ikkunsmat*', ma tinhareġ l-ebda rakkomandazzjoni għal prodotti speċifiċi minhabba li '*...teħtieġ aktar riċerka sabiex wieħed jifhem ir-relazzjoni bejn il-forma tad-dożaġġ, il-formulazzjoni u l-konfigurazzjoni tal-prodott u r-rilaxx tal-medicina fil-preżenza tal-etanol*.'

Wara li evalwa r-raġunijiet dettaljati kollha għall-evalwazzjoni mill-ġdid u l-argumenti ppreżentat mill-MAH u wara li kkunsidra l-fehmiet tar-Rapporteurs, id-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat u l-konkluzjonijiet tal-grupp ta' esperti ad hoc kif ukoll it-tħassib li qajjem il-MAH f'dan ir-rigward, is-CHMP ikkonkluda li prodotti b'kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate huma ta' ħsara f'kundizzjonijiet normali ta' użu u li, għall-prodotti l-oħrajn, l-Informazzjoni dwar il-Prodott għandha tkun emendata b'mod li tinkludi twissija u rakkomandazzjoni sabiex jiġi evitat l-użu konkomitanti mal-alkoħol. Għaldaqstant il-Kumitat huwa tal-fehma li l-opinjoni tiegħu tat-22 ta' Lulju 2010 għandha tinzamm.

Raġunijiet għall-emendar tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, il-fuljett ta' tagħrif u t-tikkettar

Billi

- Il-Kumitat qies il-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata għal prodotti opjojdi orali b'rilaxx modifikat fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni tal-uġiġħ (uġiġħ sostnut intens rezistenti għall-medikazzjonijiet precedenti),
- Il-Kumitat qies id-dejta kollha disponibbli pprezentata mill-MAHs,
- Il-Kumitat ikkonsidra li interazzjoni farmakodinamika bejn il-prodotti tal-opjojdi u l-alkoħol tista' sseħħ irrispettivament mill-formulazzjoni,
- Il-Kumitat ikkonsidra li, skont dokumentazzjoni ppubblikata, persentaġġ sinifikanti mill-popolazzjoni tal-pazjenti li qegħdin jużaw dawn il-prodotti ma jastjenux mill-konsum tal-alkoħol minkejja twissijiet eżistenti u kontroindikazzjonijiet,
- Il-Kumitat qies li l-prodotti mingħajr kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate bħala mekkaniżmu ta' rilaxx modifikat ma jurux li hemm interazzjoni sinifikanti mal-alkoħol li titqies li hija ta' ħsara taħt ċirkostanzi normali ta' użu,
- Il-Kumitat qies, madankollu, li minħabba li tista' sseħħ interazzjoni farmakodinamika mal-alkoħol, l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti msemmija fuq għandha tiddeskrivi b'mod ċar u armonizzat, l-interazzjoni farmakodinamika bejn prodotti opjojdi u l-alkoħol,

Għaldaqstant, il-Kumitat irrakkomanda l-emendar tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq li s-sezzjonijiet rilevanti għaliha tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

Minħabba li mhux il-prodotti mediċinali kollha kkonċernaw din ir-reviżjoni ta' dejta sottomessa, l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali għandhom jassiguraw li, skont il-mekkanizmu ta' rilaxx modifikat tal-prodotti approvati f'kull Stat Membru, jittieħdu l-prekawzjonijiet xierqa għal kull prodott.

Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat qies il-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata għal prodotti opjojdi orali b'rilaxx modifikat fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni tal-uġiġħ (uġiġħ sostnut intens rezistenti għall-medikazzjonijiet preċedenti),
- Il-Kumitat qies id-dejta kollha disponibbli pprezentata mill-MAHs,
- Il-Kumitat innota li interazzjoni farmakodinamika bejn prodotti opjojdi u l-alkoħol tista' ssejtn irrispettivament mill-formolazzjoni,
- Barra minn hekk, il-Kumitat qies li l-profil ta' dissoluzzjoni ta' prodotti li fihom kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate bħala mekkanizmu ta' rilaxx modifikat huwa affettwat b'mod sinifikanti fil-preżenza tal-alkoħol, u dan iwassal għal rilaxx rapidu mhux ikkontrollat tal-maġġoranza tas-sustanzi attivi, u għaldaqstant il-prodott jesebixxi interazzjoni sinifikanti mal-alkoħol b'effetti kliniċi potenzjalment sinifikanti (eż. dipressjoni respiratorja u mewt),
- Il-Kumitat, fuq il-bażi tal-litteratura ppubblikata, qies li perċentwal sinifikanti tal-popolazzjoni tal-pazjenti li jużaw dawn il-prodotti ma tibqax lura mill-konsum tal-alkoħol minkejja t-twissijiet u l-kontraindikazzjonijiet eżistenti, u li għaldaqstant, il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji eżistenti ma jindirizzawx b'mod adegwat dan it-tħassib,
- Il-Kumitat huwa wkoll tal-opinjoni li aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji ma jindirizzawx b'mod adegwat it-tħassib,
- Għaldaqstant, il-Kumitat qies li l-pazjenti esposti għall-prodotti msemmija hawn fuq u t-teħid fl-istess hin tal-alkoħol huma f'riskju ferm ikbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi serji bħal dipressjoni respiratorja u mewt,
- Il-Kumitat ha l-opinjoni li prodotti opjojdi orali b'rilaxx modifikat fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni tal-uġiġħ li fihom kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate bħala mekkanizmu ta' rilaxx modifikat huma ta' ħsara taħt il-kundizzjonijiet normali tal-użu skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat.

Konsegwentament, is-CHMP irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti opjojdi orali b'rilaxx modifikat fil-livell III tal-iskala WHO għall-ġestjoni tal-uġiġħ li fihom kisja ta' polymethacrylate-triethylcitrate bħala mekkanizmu ta' rilaxx modifikat (ara l-Anness I)

Sabiex titneħħa s-sospensjoni, id-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq jeħtieġu jagħtu prova li l-prodott ġie fformulat mill-ġdid, li jesebixxi profil ta' rilaxx aċċettabbli bl-istess profil ta' kwalità, sigurtà u effikaċja tal-formolazzjoni awtorizzata fil-preżent iżda mingħajr l-interazzjoni klinikament sinifikanti mal-alkoħol. Il-formolazzjoni l-ġdida għandha tiġi approvata mill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tal-Istati Membri kkonċernati (ara l-Anness IV).