

ANEKS II

Wnioski naukowe i podstawy do zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu/zmiany charakterystyk produktu leczniczego, ulotek dla pacjenta i oznakowania opakowań przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej doustnych opioidowych produktów leczniczych o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO (do stosowania w leczeniu intensywnego, ciągłego bólu opornego na wcześniej stosowane leki)
(patrz Aneks I)

1. Wstęp

W dniu 18 września 2009 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażu na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

W kontekście procedur dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających oksykodon zgłoszono możliwe różnice w profilach bezpieczeństwa leku oryginalnego i produktów generycznych w odniesieniu do interakcji z alkoholem. Komisja Europejska zwróciła się więc do CHMP o ustalenie, czy istnieje potrzeba podjęcia specjalnych środków w odniesieniu do skutków interakcji między produktami leczniczymi o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierającymi silne opioidy a alkoholem.

Dlatego też Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla zatwierdzonych doustnych produktów leczniczych o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO (do stosowania w leczeniu intensywnego, ciągłego bólu opornego na wcześniej stosowane leki) (zawierających morfinę, oksykodon, fentanyl i hydromorfon) powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane bądź wycofane.

Produkty lecznicze o zmodyfikowanym uwalnianiu są skomplikowanymi formami dawkowania opracowanymi tak, aby uwalniać leki w sposób kontrolowany w celu uzyskania pożądanej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Jeśli jednak system zmodyfikowanego uwalniania zostanie zakłócony przez czynnik lub substancję z zewnątrz (jak alkohol), istnieje możliwość, że w ciągu krótkiego czasu zostanie uwolniona duża ilość substancji czynnej, podobnie jak w preparatach o natychmiastowym uwalnianiu. Ten efekt jest znany jako „uderzeniowe uwolnienie dawki”.

W celu oceny możliwości uderzeniowego uwolnienia dawki dla każdego produktu podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów III stopnia drabiny analgetycznej WHO, stosowanych w leczeniu silnego bólu, zostały poproszone o przedstawienie danych dotyczących tych produktów. Stopień III drabiny analgetycznej WHO obejmuje fentanyl, hydromorfon, morfinę i oksykodon, jednak doustne produkty lecznicze o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierające fentanyl nie są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, ponieważ z powodu wyraźnego efektu pierwszego przejścia doustne podawanie fentanylu, nie jest możliwe.

2. Zagadnienia dotyczące jakości

Przedstawiono dane dotyczące rozpadu dla dwóch różnych systemów kontrolowanego uwalniania hydromorfonu, czterech różnych systemów kontrolowanego uwalniania oksykodonu i siedmiu różnych systemów kontrolowanego uwalniania morfiny.

Okazało się, że w warunkach *in vitro* roztwory alkoholu wywierają wpływ na pięćdziesiąt procent ocenianych preparatów. W większości przypadków wpływ alkoholu na stopień rozpadu był łagodny, z wyjątkiem jednego preparatu morfiny (kapsułki morfiny do stosowania raz na dobę). Wykazano, że preparat morfiny, w którym mechanizm zmodyfikowanego uwalniania warunkuje powłoka z polimetakrylanu i trietylocytrynianu to produkt, w przypadku którego przy jednoczesnym przyjęciu z alkoholem może wystąpić efekt uderzeniowego uwolnienia dawki. Wyniki badań *in vitro* wskazały uwolnienie 80% leku w ciągu 15 minut w 20% roztworów alkoholu. Preparat oparty na polimetakrylanie i trietylocytrynianie jest wysoce wrażliwy na działanie alkoholu, a jego właściwości zmodyfikowanego uwalniania ulegają zniszczeniu w krótkim czasie po ekspozycji, co sprawia, że preparat staje się podobny do preparatu o natychmiastowym uwalnianiu.

Również produkt zawierający hydromorfon i system przedłużonego uwalniania warunkowany przez kopolimer metakrylanu amonu typu B (preparat Eudragit RS) poddał się w istotnym stopniu działaniu alkoholu w wysokich stężeniach w badaniach rozpadu w warunkach *in vitro*. Produkt ten nie został nigdy wprowadzony do obrotu rynkowego.

Na pozostałe systemy alkohol nie wywierał istotnego wpływu.

3. Zagadnienia dotyczące badań klinicznych

Dla większości ocenianych produktów przedstawiono jedynie wyniki badań *in vitro*. W ograniczonej liczbie przypadków podmiot odpowiedzialny przedstawił również wyniki badań *in vivo* i/lub ocenę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z jednoczesnym spożyciem alkoholu.

W badaniach *in vivo* dotyczących oceny preparatu hydromorfonu opartego na kopolimerze metakrylanu amonu typu B potwierdzono istniejące wyniki badań *in vitro* wskazujące na to, że alkohol wywiera wpływ na ten preparat.

Inne badanie dotyczące oceny preparatu hydromorfonu opartego na octanie celulozy 398-10 i makrogolu 3350 potwierdziło wnioski z badań *in vitro* wskazujące na raczej ograniczony wpływ jednocześnie spożywanego alkoholu na parametry farmakokinetyczne leku.

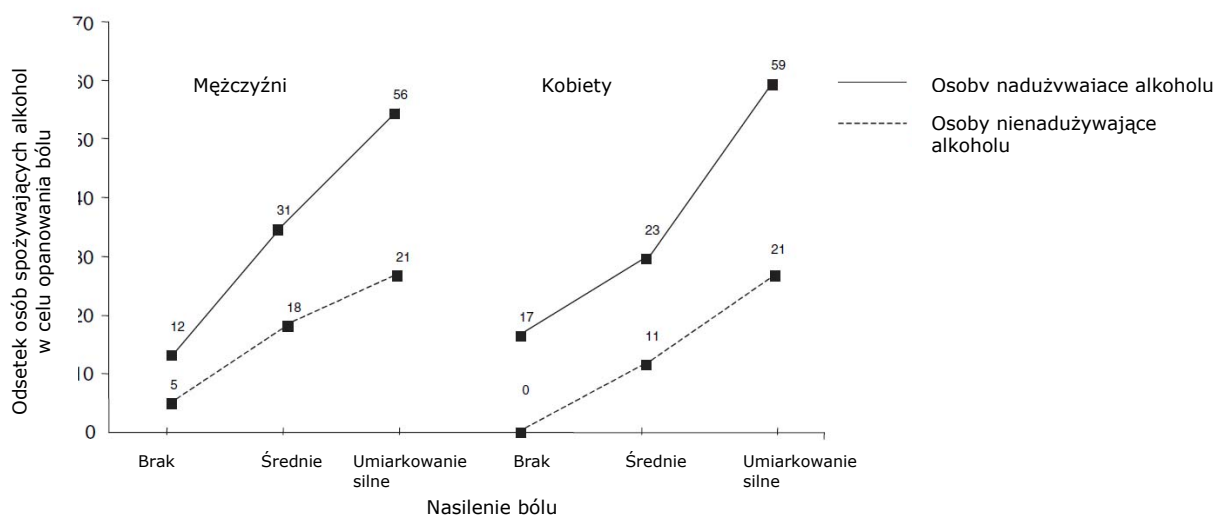
Wyniki jedynego badania dotyczącego oceny produktu morfiny (preparat zawierający etylocelulozę N-50, kwas metakrylowy, kopolimer typu C, glikol polietylenowy 6000 i dwuetyloftalan) wskazują, że względnie duża ilość alkoholu nie miała prawie żadnego wpływu w warunkach *in vivo*.

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków interakcji między alkoholem i produktami opioidowymi, z których większość dotyczyła zamierzonego przedawkowania lub nadużycia jednego z produktów; niektóre z nich były śmiertelne. Biorąc pod uwagę rodzaj produktów i populację pacjentów uznaje się, że stopień niedostatecznego zgłaszania jest znaczny.

Ponieważ alkohol zmniejsza odczuwanie bólu jego nadużywanie jest powszechne wśród pacjentów z bólem przewlekłym. W literaturze naukowej picie alkoholu jest określane jako mechanizm radzenia sobie ze stresem związanym z bólem.

Problem może dalej narastać z uwagi na fakt, że wielu pacjentów z przewlekłym bólem cierpi także z powodu depresji. Współistniejąca depresja i ból mają o wiele większy wpływ niż każda z tych dolegliwości z osobna, zaś u pacjentów z bólem depresja związana jest z większą liczbą miejsc bólu, większym natężeniem bólu, dłuższym czasem jego trwania i większym prawdopodobieństwem słabej odpowiedzi na leczenie (Bair J. i wsp., Psychosom Med. październik 2008; 70(8): 890-897).

Brennan i wsp. ocenili związek pomiędzy bólem a piciem alkoholu w kohorcie 401 osób w podeszłym wieku z różnymi nawykami dotyczącymi picia alkoholu (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Do badania włączono zarówno osoby nadużywające alkoholu, jak i osoby nienadużywające alkoholu. Zarówno osoby nadużywające alkoholu, jak i osoby nienadużywające alkoholu twierdziły, że spożywają alkohol w celu opanowania bólu, chociaż w drugiej z wymienionych grup odbywało się do z mniejszą intensywnością (patrz rycina 1). Ból na początku badania był istotnym czynnikiem prognozującym stosowanie alkoholu w okresie 3-letniej obserwacji.



Rycina 1 Spożywanie alkoholu w celu opanowania bólu wśród osób nadużywających i nienadużywających go.

Źródło: Brennan i wsp., Addiction 2005;100 : 777-86

Choć można twierdzić, że pacjenci odpowiednio leczeni za pomocą leków przeciwbólowych, takich jak opioidy, będą spożywać mniej alkoholu w celu samoleczenia, wyniki ostatnio opublikowanego badania przeprowadzonego przez Danish Health (Ekholm i wsp. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) wskazują na inny model zachowania. W tym badaniu pacjenci byli pytani o ilość alkoholu spożytego w ostatnim tygodniu i częstość nadużywania alkoholu w ostatnim miesiącu (5292 respondentów). Około 20% respondentów zgłosiło przewlekły ból (trwający powyżej 6 miesięcy). W poniższej tabeli podsumowano zależność pomiędzy przewlekłym bólem i spożywaniem alkoholu.

Tabela 2

Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej, wskazujące na związek pomiędzy bólem przewlekłym i zwyczajem spożywania alkoholu

	%	OR ^a (iloraz szans)	95% CI (przedział ufności)	η
<i>Wysokie spożycie alkoholu^b</i>				
Ogółem	14,2			5159
Przewlekły ból i stosownie opioidów	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Przewlekły ból i niestosowanie opioidów	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Brak bólu przewlekłego	14,4	1		4097
<i>Nadużywanie alkoholu co najmniej raz w miesiącu^c</i>				
Ogółem	48,8			5186
Przewlekły ból i stosownie opioidów	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Przewlekły ból i niestosowanie opioidów	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Brak bólu przewlekłego	50,9	1		4113
<i>Spożywanie alkoholu rzadziej niż raz w miesiącu</i>				
Ogółem	17,1			5178
Przewlekły ból i stosownie opioidów	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Przewlekły ból i niestosowanie opioidów	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Brak bólu przewlekłego	15,6	1		4107

^a Skorygowany w zależności od płci, wieku i wykształcenia szkolnego i zawodowego.

^b Tygodniowe spożycie alkoholu: mężczyźni > 21 razy; kobiety > 14 razy.

^c Pięć lub więcej razy przy jednej okazji.

U pacjentów leczonych opioidami zaobserwowano tendencję do spożywania mniejszej ilości alkoholu w porównaniu z pacjentami, którzy wcale nie stosują opioidów. Jednak istotny odsetek pacjentów z bólem przewlekłym stosujących opioidy nadal zgłasza wysokie spożycie alkoholu (10,8%) i nadużywanie alkoholu co najmniej raz w miesiącu (22,3%) pomimo istniejących ostrzeżeń.

4. Stosunek korzyści do ryzyka

Po rozpatrzeniu wszystkich przedstawionych danych można wnioskować, że zdecydowana większość dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej produktów leczniczych zawierających opioidy o zmodyfikowanym uwalnianiu nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji z alkoholem.

Mimo tego, że farmakodynamiczne interakcje z alkoholem mogą wystąpić niezależnie od preparatu, w większości przypadków interakcje farmakokinetyczne nie są istotne klinicznie, aby dawać podstawy do wprowadzenia dodatkowych środków nieuwzględnionych w sformułowaniu proponowanym w informacji o produkcie. Pięćdziesiąt procent ocenionych preparatów jest podatnych na wpływ roztworów alkoholu w warunkach *in vitro*, jednak w większości przypadków wpływ alkoholu na stopień rozpadu jest łagodny.

Wyjątek stanowi jeden preparat morfiny, w którym mechanizm zmodyfikowanego uwalniania warunkuje powłoka z **polimetakrylanu i trietylocytrynianu**, w przypadku którego przy jednoczesnym przyjęciu z alkoholem może wystąpić efekt uderzeniowego uwolnienia dawki. Profil rozpadu tego produktu (80% uwolnionej substancji w ciągu 15 minut w 20% alkoholu) mieści się poza zakresem określonym w monografii Farmakopei Europejskiej dla produktów o konwencjonalnym uwalnianiu (nie mniej niż 75% uwolnionej substancji czynnej w ciągu 45 minut). Ponadto, ponieważ produkt leczniczy oparty na tym mechanizmie uwalniania jest przeznaczony do stosowania raz na dobę, zawartość morfiny jest wysoka – zatem ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po uderzeniowym uwolnieniu dawki jest także wyższe.

Obserwowano również istotny wpływ w przypadku preparatu hydromorfonu do stosowania raz na dobę, który nie znajduje się w obrocie rynkowym na obszarze UE.

W świetle istniejących danych, w tym opublikowanych danych dotyczących spożywania alkoholu przez pacjentów leczonych opioidami, Komitet uważa, że obecnie istniejące ostrzeżenia i przeciwwskazania są niewystarczające, aby ochronić pacjentów przed istotnymi interakcjami z alkoholem obserwowanymi w przypadku preparatów zawierających polimetakrylan i trietylocytrynian. Komitet uważa także, że wprowadzenie dalszych środków minimalizacji ryzyka nie doprowadzi do rozwiązania tego problemu w odpowiedni sposób.

Zatem pacjenci przyjmujący ten preparat są narażeni na większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak depresja ośrodka oddechowego i zgon.

W przypadku wszystkich pozostałych stosowanych doustnie silnych opioidowych produktów leczniczych o zmodyfikowanym uwalnianiu obecnych na rynku europejskim (preparaty niezawierające polimetakrylanu i trietylocytrynianu) nie wykryto istotnego ryzyka uderzeniowego uwolnienia dawki w związku ze spożyciem alkoholu. Jednak w przypadku wszystkich tych produktów mogą zachodzić interakcje farmakodynamiczne, które należy opisać w informacji o produkcie dla wszystkich produktów w sposób spójny. Dla większości produktów w ChPL już zawarto ostrzeżenia i odniesienia dotyczące tego rodzaju interakcji, jednak sformułowanie należy ujednoczyć, aby zapewnić ten sam poziom świadomości.

Poprzez ocenę w ramach przedmiotowej procedury dokonano przeglądu systemów zmodyfikowanego uwalniania stosowanych w Unii Europejskiej w przypadku doustnych produktów opioidowych. Ponieważ jednak nie wszystkie podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla stosowanych doustnie opioidowych produktów leczniczych o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO obecnych na rynku europejskim dostarczyły odpowiednie dane, nie można zagwarantować, że ocenione zostały wszystkie produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w UE. Zatem w gestii właściwych organów krajowych leży ustalenie, na podstawie mechanizmu zmodyfikowanego uwalniania produktów dopuszczonych do obrotu w określonych państwach członkowskich, odpowiednich działań, które należy podjąć w odniesieniu do poszczególnych produktów.

5. Procedura ponownej oceny

W związku z opinią CHMP z dnia 22 lipca 2010 r. jeden podmiot odpowiedzialny przedłożył szczegółowe podstawy do ponownego rozpatrzenia opinii.

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego:

1. CHMP nie ustosunkował się do kwestii dodatkowego ryzyka dla pacjentów, jakie stanowi stosowanie preparatów opioidów o zmodyfikowanym uwalnianiu, które wykazują większą podatność na działanie alkoholu w porównaniu z produktem referencyjnym, nie przynosząc w zamian żadnych dodatkowych korzyści dla pacjenta.

2. W opinii nie wzięto pod uwagę wcześniejszej porady naukowej udzielonej na wniosek CMD(h) przez własne grupy robocze, mianowicie przez EWP i QWP, ani też nie przedstawiono żadnego powodu pominięcia tej porady.
3. Wnioski CHMP były umowne. Po pierwsze, w opinii nie przedstawiono żadnych informacji dotyczących kryteriów akceptacji, które należało zastosować w odniesieniu do istotności klinicznej interakcji farmakokinetycznych z alkoholem. Po drugie, podejście CHMP do kwestii interakcji z alkoholem jest niespójne z podejściem do kwestii interakcji z pokarmem.
4. Opinia nie została w odpowiedni sposób uzasadniona. W szczególności przyjęto założenia dotyczące zachowania niektórych preparatów, opierając się jedynie na zawartości substancji pomocniczych. W tej kwestii CHMP nie uwzględnił dowodów przedstawionych podczas składania wyjaśnień ustnych w dniu 23 czerwca 2010 r. świadczących o tym, że takie założenia są błędne.

Po wniosku złożonym przez podmiot odpowiedzialny CHMP zwołał *ad hoc* posiedzenie ekspertów z udziałem specjalistów z dziedziny technologii/budowy preparatów oraz farmakokinetyki i praktyki klinicznej/lekarskiej w celu udzielenia opartej na konsultacjach odpowiedzi na szczegółowe pytania związane z podstawami do ponownej oceny.

Po rozpatrzeniu szczegółowych podstaw do ponownej oceny przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, raportu z oceny sprawozdawców, wniosków ze zwołanego *ad hoc* posiedzenia ekspertów i zastrzeżeń zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny oraz wszystkich informacji przedstawionych podczas procedury arbitrażu, CHMP omówił każdą z przedstawionych podstaw:

1. CHMP nie ustosunkował się do kwestii dodatkowego ryzyka dla pacjentów, jakie stanowi stosowanie preparatów opioidów o zmodyfikowanym uwalnianiu, które wykazują większą podatność na działanie alkoholu w porównaniu z produktem referencyjnym, nie przynosząc w zamian żadnych dodatkowych korzyści dla pacjenta.

CHMP ustosunkował się do wymienionej kwestii dodatkowego ryzyka dla pacjentów w swojej pierwszej opinii, w wyniku której wydano zalecenie zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i ponownego opracowania preparatów, w przypadku których interakcje były na tyle znaczące, że zasadniczo upodabniały się one do preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (zawierając jednocześnie dawkę opioidu właściwą dla preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu). W tym kontekście może być istotne, czy produkt jest przeznaczony do stosowania raz czy dwa razy na dobę, biorąc pod uwagę, że dawka zawarta w preparacie do stosowania raz na dobę jest zazwyczaj wyższa.

Ponadto CHMP uzgodnił wprowadzenie ostrzeżenia dotyczącego farmakodynamiki dla wszystkich innych produktów dopuszczonych do obrotu w Europie. Jest to uzasadnione możliwością wystąpienia interakcji farmakodynamicznych pomiędzy produktami opioidowymi i alkoholem niezależnie od budowy preparatu. Komitet omówił także możliwość wprowadzenia ostrzeżenia dotyczącego farmakokinetyki w przypadku preparatów, w stosunku do których można przewidywać dodatkowe interakcje. W związku z tym zwrócono uwagę, że w większości przypadków zależność *in vitro-in vivo* jest niejasna, a zatem zakładanie występowania interakcji farmakokinetycznej byłoby niewłaściwe. Wyraźnie wskazują na to istniejące dane dotyczące jednego konkretnego produktu, w przypadku którego interakcja *in vitro* jest istotna, natomiast parametry farmakokinetyczne nie różnią się istotnie u pacjentów przyjmujących produkt z wodą czy z alkoholem (produkt zawierający etylocelulozę N-50, kopolimer typu C kwasu metakrylowego, glikol polietylenowy 6000 i dwuetyloftalan).

Komitet rozważył także przydatność ostrzeżenia dotyczącego farmakokinetyki w informacji o produkcie, odnoszącego się do danych *in vitro* dla lekarzy przepisujących lek i dla pacjentów. Biorąc pod uwagę, że w proponowanym ostrzeżeniu dotyczącym farmakodynamiki już zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania z alkoholem oraz uwzględniając ograniczenia danych *in vitro* i trudności w ich interpretacji przez lekarzy przepisujących lek, większość członków Komitetu uznała, iż dodanie ostrzeżenia dotyczącego interakcji farmakokinetycznej na podstawie opisu danych *in vitro* nie zwiększyłoby przejrzystości przekazu dla pacjentów ani dla lekarzy przepisujących lek w kwestii potrzeby unikania jednoczesnego spożywania alkoholu.

2. W opinii nie wzięto pod uwagę wcześniejszej porady naukowej udzielonej na wniosek CMD(h) przez własne grupy robocze, mianowicie przez EWP i QWP, ani też nie przedstawiono żadnego powodu pominięcia tej porady.

Wydając opinię w wyniku tej procedury w dniu 22 lipca 2010 r., CHMP zdawał sobie w pełni sprawę ze stanowisk różnych grup roboczych. QWP zalecała, aby preparaty w miarę możliwości były opracowywane tak, by uniknąć fizykochemicznej niezgodności z alkoholem. W przypadkach, gdzie nie było to możliwe, QWP zalecała wprowadzenie odmiennego sformułowania w informacji o produkcie. Kwestię tego, co można by uznać za klinicznie istotną interakcję z alkoholem, pozostawiono do rozstrzygnięcia EWP. EWP zalecała, aby rozważyć najgorszy możliwy scenariusz, zakładający 1-2-godzinny okres pozostawania w żołądku i potencjalną ekspozycję na wysokie stężenia alkoholu. W wyniku tego w przypadkach, w których obserwowane jest przyspieszone uwalnianie leku, EWP zalecała rozważenie zamieszczenia ostrzeżeń na oznakowaniu opakowań i opracowania strategii zarządzania ryzykiem.

W szczegółowych podstawach do ponownej oceny podmiot odpowiedzialny odniósł się do analizy statystycznej, w której potwierdzono różne zachowania produktów generycznego i oryginalnego w obecności alkoholu. Ten aspekt nie mieści się w zakresie przedmiotowej procedury i nie dostarcza żadnych istotnych informacji w odniesieniu do omawianej kwestii. W tej ocenie istotniejsze od potwierdzenia równoważności biologicznej leku generycznego i oryginalnego jest rozstrzygnięcie, czy obserwowany *in vitro* wpływ stanowi niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla pacjentów.

W swojej ocenie Komitet wziął pod uwagę dane przedstawione w różnych punktach czasowych. Z upływem czasu istotna interakcja po spożyciu alkoholu staje się coraz mniej prawdopodobna z powodu efektu rozcieńczenia przez wydzielinę żołądka i ślinę oraz opróżniania żołądkowego. Wskazują na to pomiary stężeń etanolu w żołądku i dwunastnicy po spożyciu alkoholu przez zdrowych ochotników. Po spożyciu alkoholu stężenia etanolu w żołądku spadały szybko, do 70% w ciągu 10 minut (Levitt i wsp, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). W czasie posiłku opróżnianie alkoholu z żołądka jest opóźnione, ale nadal znaczące (50–60% w ciągu 1 godziny, Levitt, 1997, i Cortot i wsp, *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. Wnioski CHMP były umowne. Po pierwsze, w opinii nie przedstawiono żadnych informacji dotyczących kryteriów akceptacji, które należało zastosować w odniesieniu do istotności klinicznej interakcji farmakokinetycznych z alkoholem. Po drugie, podejście CHMP do kwestii interakcji z alkoholem jest niespójne z podejściem do kwestii interakcji z pokarmem.

W opinii nie przedstawiono informacji dotyczących kryteriów akceptacji, które należało zastosować w odniesieniu do istotności klinicznej interakcji farmakokinetycznych, ponieważ obecnie nie ma ustalonych standardowych kryteriów akceptacji mających zastosowanie w tej kwestii.

Ponadto dla większości produktów zależność *in vivo-in vitro* jest w obecnym czasie niepewna. Z powyższego wynika, że przedstawione dane dotyczące wpływów alkoholu *in vitro* na profil rozpadu tych produktów leczniczych nie są konieczne wiarygodnymi wskaźnikami zachowania *in vivo*, dlatego też takie zalecenie, jak zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i ponowne opracowanie produktów leczniczych powinno zostać wydane jedynie w odniesieniu do produktów, które na podstawie stopnia interakcji *in vitro* uznano za stanowiące poważne zagrożenie dla pacjentów.

W szczegółowych podstawach do ponownej oceny podmiot odpowiedzialny jako przykład potencjalnie istotnej klinicznie interakcji podał produkt konkurencyjny, z którego uwalnianie oksykodonu w obecności alkoholu jest przyspieszone. Według danych dotyczących produktu konkurencyjnego przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wnioskujący o ponowną ocenę produkt ten zaczyna wykazywać przyspieszone uwalnianie substancji czynnej po około 30 minutach od ekspozycji na alkohol i w ciągu jednej godziny po ekspozycji na alkohol w stężeniu około 24% uwalnia 76,5% dawki oksykodonu. Nie można uznać, że produkt o takim profilu rozpadu zachowuje się jak preparat o natychmiastowym uwalnianiu.

Natomiast w podobnym badaniu dotyczącym rozpadu przeprowadzonym w 2007 r. wykazano, że po 60 minutach stopień rozpadu produktu referencyjnego (który zdaniem podmiotu odpowiedzialnego jest produktem bezpiecznym) pod nieobecność alkoholu był w rzeczywistości wyższy niż przedstawiony stopień rozpadu produktu konkurencyjnego po ekspozycji na alkohol w stężeniu 20%.

Warto zauważyć, że w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących tego produktu konkurencyjnego najwyraźniejszy wpływ alkoholu ma miejsce nie przy najwyższym testowanym stężeniu (40%), ale w stężeniach pomiędzy 28%–32%. W dalszym ciągu obrazuje to ograniczenia przedstawionych danych.

Ze wszystkich powyżej przedstawionych rozważań wraz z ograniczeniami istniejących danych oraz z obecnego stanu wiedzy wynika, że w chwili obecnej Komitet nie jest w stanie ustalić ogólnych zaleceń dotyczących kryteriów akceptacji, które należy stosować w odniesieniu do klinicznej istotności interakcji farmakokinetycznych z alkoholem.

W podstawach do ponownej oceny podmiot odpowiedzialny uznał także, iż opinia CHMP była niespójna w podejściu do kwestii interakcji alkoholu w stosunku do interakcji z pokarmem.

Dobrze wiadomo, że pokarm może mieć wpływ na parametry farmakokinetyczne produktów leczniczych. Należy w tym wypadku zwrócić uwagę na to, że wpływy interakcji z pokarmem są mierzone *in vivo*, dlatego też dane dotyczące wpływu pokarmu odzwierciedlają jak najdokładniej rzeczywisty zakres interakcji. Kwestia interakcji z pokarmem jest uwzględniana i odzwierciedlana w ChPL i ulotce dla pacjenta dla korzyści pacjentów i lekarzy przepisujących lek.

W przypadku alkoholu większość dostępnych danych pochodzi jedynie z oceny *in vitro*, dlatego z wyżej wyjaśnionych przyczyn nie można zakładać, że będą one bezpośrednio przekładać się na zachowanie produktu *in vivo*. Biorąc pod uwagę, że w proponowanym ostrzeżeniu dotyczącym farmakodynamiki już zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania z alkoholem oraz uwzględniając ograniczenia danych *in vitro* i trudności w ich interpretacji przez lekarzy przepisujących lek, większość członków Komitetu uznała, iż dodanie ostrzeżenia dotyczącego interakcji farmakokinetycznej na podstawie opisu danych *in vitro* nie zwiększyłoby przejrzystości przekazu dla pacjentów ani dla lekarzy przepisujących lek w kwestii potrzeby unikania jednoczesnego spożywania alkoholu.

Uznano więc, że podejście nie jest niespójne, gdyż – po pierwsze – w przypadku alkoholu, niezależnie od preparatu, zalecenie niestosowania produktu z alkoholem będzie zawsze obecne; po drugie, ponieważ w odróżnieniu od alkoholu informacje zawarte w ChPL dotyczące interakcji z pokarmem znajdują odzwierciedlenie w badaniach *in vivo*, stanowią one zatem wyraźną wartość dodaną dla lekarza przepisującego lek i dla pacjenta.

4. Opinia nie została w odpowiedni sposób uzasadniona. W szczególności przyjęto założenia dotyczące zachowania niektórych preparatów, opierając się jedynie na zawartości substancji pomocniczych. W tej kwestii CHMP nie uwzględnił dowodów przedstawionych podczas składania wyjaśnień ustnych w dniu 23 czerwca 2010 r. świadczących o tym, że takie założenia są błędne.

Spodziewany wzrost stopnia rozpadu obserwowany w przypadku produktów o zmodyfikowanym uwalnianiu wynika z systemu zmodyfikowanego uwalniania, który w obecności alkoholu okazuje się niestabilny. Będzie to związane z właściwościami poszczególnych preparatów, a mianowicie z właściwościami fizycznymi substancji pomocniczych i z procesem wytwarzania. Jednak oczywiste jest, że w przypadkach, gdzie obserwowano najwyższy stopień interakcji *in vitro*, duża rozpuszczalność substancji dodatkowych w alkoholu stanowiła jasne wytłumaczenie tych obserwacji.

W podstawach do ponownej oceny podmiot odpowiedzialny powołał się na pracę Smitha i wsp. (*In vitro* dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media [Rozpad *in vitro* doustnych tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w etanolu], *International Journal of Pharmaceutics* 398 (2010) 93-96) w celu zobrazowania, że bez oceny danych nie należy zakładać, iż alkohol nie wywiera wpływu na dany preparat.

We wstępnej opinii CHMP nie uznał, że alkohol nie ma wpływu na oceniane preparaty. W opinii wyraźnie stwierdzono, że w warunkach *in vitro* alkohol ma wpływ na 50% preparatów. Rozpatrywaną kwestią jest jednak to, czy interakcja jest na tyle znacząca, by można było przypuszczać, że ma znaczenie kliniczne i stanowi istotne ryzyko dla pacjenta.

Należy zwrócić uwagę, że mimo iż autorzy wspomnianej powyżej pracy wnioskujeją, że „rozpad *in vitro* może dostarczać dowodów wskazujących na niejednakowy wpływ spożytego alkoholu na preparaty”, nie wydano zaleceń w odniesieniu do specyficznych produktów, biorąc pod uwagę, iż „...potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć związek pomiędzy postacią dawkowania, budową preparatu i konfiguracją produktu a uwalnianiem leku w obecności etanolu”.

Po ocenie wszystkich szczegółowych podstaw do ponownej oceny i argumentacji przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny oraz po rozważeniu opinii sprawozdawców, dyskusji naukowej w obrębie Komitetu, wniosków powołanej ad hoc grupy ekspertów oraz zastrzeżeń wniesionych przez podmiot odpowiedzialny CHMP uznał, że produkty z powłoką z polimetakrylanu i trzyetylocytrynianu są szkodliwe w normalnych warunkach stosowania oraz że w przypadku pozostałych produktów należy wprowadzić zmiany do informacji o produkcie w celu zawarcia ostrzeżenia i zalecenia dotyczącego unikania jednoczesnego stosowania z alkoholem. Komitet wyraża zatem opinię, że należy utrzymać w mocy opinię z dnia 22 lipca 2010 r.

Podstawy do zmiany charakterystyk produktu leczniczego, ulotek dla pacjenta i oznakowania opakowań

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, dotyczącą doustnych produktów leczniczych opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO (do stosowania w leczeniu intensywnego, ciągłego bólu opornego na wcześniej stosowane leki) na rynku UE,
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne,
- Komitet uznał, że interakcje farmakodynamiczne pomiędzy produktami opioidowymi i alkoholem mogą zachodzić niezależnie od budowy preparatu,
- Na podstawie opublikowanego piśmiennictwa Komitet uznał, że pomimo istniejących ostrzeżeń i przeciwwskazań, znaczny odsetek populacji pacjentów stosujących te produkty nie powstrzymuje się od spożywania alkoholu,
- Komitet uznał, że produkty, które nie mają powłoki z polimetakrylanu i trietylocytrynianu warunkującej mechanizm zmodyfikowanego uwalniania, nie sugerują na tyle istotnych interakcji z alkoholem, które byłyby uznawane za szkodliwe w prawidłowych warunkach stosowania,
- Komitet uznał jednak, że z uwagi na możliwość występowania interakcji farmakodynamicznych z alkoholem, w informacji o produkcie wyżej wymienionych produktów należy w jasny i jednolity sposób opisać interakcje farmakodynamiczne pomiędzy produktami opioidowymi a alkoholem,

Komitet zalecił więc zmianę tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których odpowiednie punkty charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III.

Ponieważ nie przedstawiono danych dla wszystkich produktów leczniczych objętych przedmiotową oceną, na podstawie mechanizmu zmodyfikowanego uwalniania produktów zatwierdzonych w poszczególnych państwach członkowskich właściwe organy krajowe powinny dopilnować, aby dla indywidualnych produktów podjęto właściwe działania.

Podstawy do zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami dotyczącą doustnych produktów leczniczych opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO (do stosowania w leczeniu intensywnego, ciągłego bólu opornego na wcześniej stosowane leki),
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne,
- Komitet zwrócił uwagę, że interakcje farmakodynamiczne między produktami opioidowymi i alkoholem mogą zachodzić niezależnie od budowy preparatu,
- ponadto Komitet uznał, że alkohol w istotnym stopniu wpływa na profil rozpadu produktów, których mechanizm zmodyfikowanego uwalniania jest warunkowany przez powłokę z polimetakrylanu i trietylocytrynianu, co prowadzi do niekontrolowanego, szybkiego uwolnienia większości substancji czynnej, a zatem produkt wykazuje istotne interakcje z alkoholem o potencjalnie istotnych skutkach klinicznych (takich jak depresja ośrodka oddechowego i zgon),
- na podstawie opublikowanego piśmiennictwa CHMP uznał, że znaczny odsetek pacjentów stosujących te produkty lecznicze pomimo obecnych ostrzeżeń i przeciwwskazań nie wstrzymuje się od spożywania alkoholu i z tego powodu istniejące obecnie środki minimalizacji ryzyka nie rozwiązują w odpowiedni sposób tego problemu,
- Komitet uważa także, że wprowadzenie dalszych środków minimalizacji ryzyka nie doprowadzi do rozwiązania tego problemu w odpowiedni sposób.
- Komitet uznał więc, że u pacjentów stosujących wyżej wymienione produkty lecznicze i jednocześnie spożywających alkohol ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak depresja ośrodka oddechowego i zgon, jest istotnie wyższe,
- Komitet zajął stanowisko, że doustne produkty opioidowe o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO zawierające powłokę z polimetakrylanu i trietylocytrynianu warunkującą mechanizm zmodyfikowanego uwalniania są szkodliwe w prawidłowych warunkach stosowania zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

Z tego powodu CHMP zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu III stopnia drabiny analgetycznej WHO zawierających powłokę z polimetakrylanu i trietylocytrynianu jako podstawę mechanizmu zmodyfikowanego uwalniania (patrz Aneks I).

Aby zawieszenie mogło być zniesione, podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić dowody na to, że produkt został przekształcony w sposób zapewniający dopuszczalny profil uwalniania z zachowaniem profilu jakości, bezpieczeństwa i skuteczności obecnie zatwierdzonego preparatu, jednak bez istotnych klinicznie interakcji z alkoholem. Nowy preparat musi zostać zatwierdzony przez właściwe organy krajowe zainteresowanych państw członkowskich (patrz Aneks IV).