

ANEXA II

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea/modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului, prospectelor și etichetei prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele opioide orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii (durere continuă și intensă rezistentă la medicații prealabile) (vezi Anexa I)

1. Introducere

La 18 septembrie 2009, Comisia Europeană a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare.

În contextul procedurilor de autorizare de punere pe piață a produselor care conțin oxycodonă, au fost evidențiate posibile diferențe legate de profilul de siguranță între produsul original și produsele generice în ceea ce privește interacțiunea cu alcoolul. Comisia Europeană a cerut atunci CHMP să determine dacă este necesară luarea de măsuri specifice pentru a face față consecințelor interacțiunii dintre produsele orale cu eliberare modificată pe bază de opioide puternice și alcool.

Prin urmare, Comisia Europeană a solicitat CHMP să își exprime avizul indicând dacă autorizațiile de punere pe piață pentru produsele medicamentoase orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS autorizate pentru abordarea terapeutică a durerii (durere continuă și intensă rezistentă la medicații prealabile) (care conțin morfină, oxycodonă, fentanil și hidromorfonă) ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Produsele cu eliberare modificată sunt forme de dozare complexe concepute să elibereze medicamentele în mod controlat pentru obținerea profilurilor dorite de eficacitate și siguranță. Dacă totuși sistemul de eliberare modificată este influențat de un factor extern sau de o substanță (precum alcoolul), este posibil ca o cantitate mare din substanța activă să fie eliberată într-un timp foarte scurt, astfel încât formula se aseamănă unei forme de dozare cu eliberare imediată. Acest efect se numește „eliberare prematură și masivă a dozei” („dose-dumping”).

Pentru a evalua potențialul fiecărui produs de eliberare prematură și masivă a dozei, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii severe li s-a solicitat să prezinte date despre produsele lor. Nivelul III conform scalei OMS include fentanilul, hidromorфона, morfina și oxycodona; cu toate acestea, în prezent nu sunt autorizate în UE produse orale cu eliberare modificată care conțin fentanil, deoarece, din cauza unui efect pronunțat de prim pasaj, administrarea orală a fentanilului nu este fezabilă.

2. Aspecte de calitate

Au fost prezentate date referitoare la dizolvare pentru două sisteme diferite de eliberare controlată a hidromorfonei, patru sisteme diferite de eliberare controlată a oxycodonei și șapte sisteme diferite de eliberare controlată care conțineau morfină.

Dintre produsele testate, s-a constatat că cincizeci la sută din formule sunt afectate de soluțiile de alcool *in vitro*. Efectul alcoolului asupra ratei de dizolvare a fost minor în majoritatea cazurilor, cu excepția formulei de morfină (capsule de morfină cu administrare o dată pe zi). Această formulă de morfină cu înveliș de polimetacrilat-trietilcitrat ca mecanism de eliberare modificată a fost identificată drept produs în cazul căruia ar putea avea loc eliberarea prematură și masivă a dozei atunci când este administrat împreună cu alcool. Datele *in vitro* au indicat o eliberare în proporție de 80% a medicamentului în decurs de 15 minute într-o soluție de alcool de 20%. Formula pe bază de polimetacrilat-trietilcitrat este extrem de sensibilă la alcool, proprietățile sale de eliberare modificată fiind distruse la scurt timp după expunere, ceea ce o face să se asemene cu o formulă cu eliberare imediată.

Un produs care conținea hidromorfonă și un sistem de eliberare prelungită constând dintr-un copolimer amonio-metacrilat de tip B (Eudragit RS) a suferit, de asemenea, un efect semnificativ al concentrațiilor ridicate de alcool asupra dizolvării *in vitro*. Acest produs nu a fost niciodată comercializat.

Celelalte sisteme nu au fost afectate semnificativ de alcool.

3. Aspecte clinice

Pentru majoritatea produselor evaluate, au fost prezentate doar date *in vitro*. Într-un număr limitat de cazuri, DAPP a prezentat, de asemenea, rezultatele unor studii *in vivo* și/sau o evaluare a rapoartelor de reacții adverse care este posibil să fi fost asociate cu utilizarea concomitentă a alcoolului.

Studiile *in vivo* realizate cu o formulă de hidromorfonă pe bază de copolimer amonio-metacrilat de tip B (Eudragit RS) au confirmat datele *in vitro* existente care sugerau că alcoolul afectează această formulă.

Un alt studiu realizat cu o formulă de hidromorfonă pe bază de acetat de celuloză 398-10 și o formulă cu Macrogol 3350 a confirmat concluziile studiilor *in vitro*, potrivit cărora efectul alcoolului consumat concomitent asupra parametrilor farmacocinetici este destul de limitat.

Rezultatele singurului studiu realizat cu un produs pe bază de morfină (formulă cu etilceluloză N-50, copolimer de acid metacrilic de tip C, polietilen-glicol 6000 și dietil-ftalat) indică faptul că o cantitate relativ mare de alcool nu are aproape niciun efect *in vivo*.

Au fost raportate puține cazuri de interacțiuni între alcool și opioide, majoritatea raportărilor implicând un supradozaj sau abuz intenționat în asociere cu alte produse, unele dintre acestea fiind fatale. Având în vedere tipul de produse și populația de pacienți implicați, se recunoaște faptul că raportarea insuficientă este considerabilă.

Utilizarea alcoolului este frecventă la pacienții cu dureri cronice datorită faptului că reduce percepția durerii. În literatura științifică de specialitate, consumul de alcool este numit un mecanism de adaptare psihofiziologică pentru a face față stresului asociat cu durerea.

Această situație poate fi agravată și mai mult de faptul că mulți pacienți cu dureri cronice suferă, de asemenea, de depresie. Depresia și durerile concomitente au un impact mult mai mare decât oricare dintre aceste afecțiuni luate separat, iar la pacienții cu durere depresia este asociată cu un număr mai mare de locuri dureroase, o intensitate mai mare a durerii, o durată mai mare a durerii și o probabilitate mai mare a unui răspuns insuficient la tratament (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 octombrie; 70(8): 890-897).

Asocierea dintre durere și consumul de alcool a fost evaluată de Brennan et al la o cohortă de 401 de persoane vârstnice cu diferite comportamente privind consumul de alcool (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Au fost incluși atât băutorii problemă, cât și cei care nu reprezentau o problemă. Atât băutorii problemă, cât și cei care nu reprezentau o problemă au raportat utilizarea alcoolului pentru ținerea sub control a durerii, deși în cel de-al doilea grup într-o mai mică măsură (vezi figura 1). Durerea la nivelul inițial a fost un factor predictiv semnificativ pentru consumul de alcool în perioada de urmărire de 3 ani.

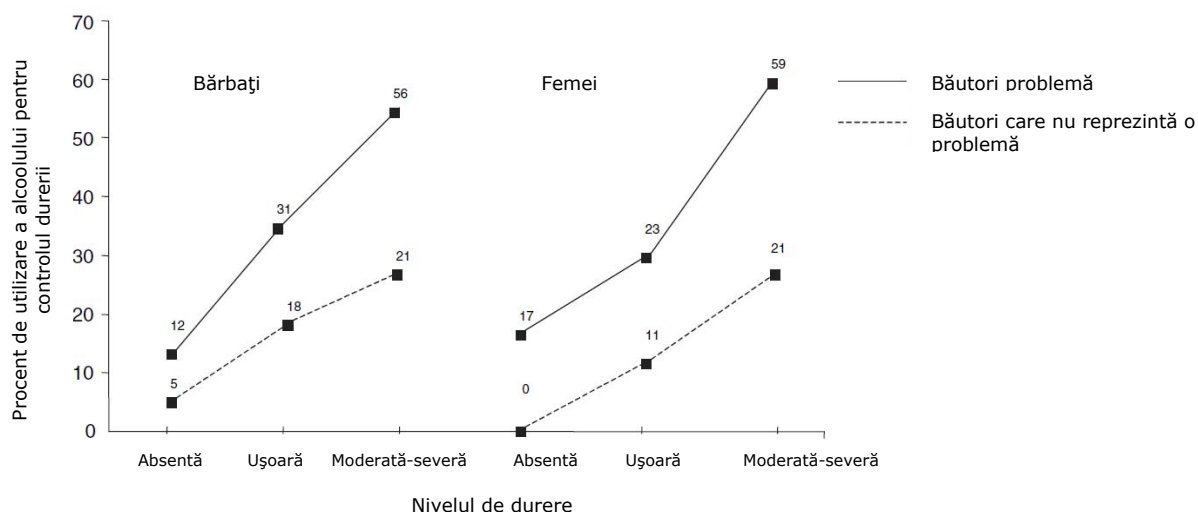


Figura 1 Utilizarea alcoolului pentru controlul durerii la băutorii problemă și la cei care nu reprezintă o problemă

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

Deși se poate susține că pacienții pot utiliza mai puțin alcool ca strategie de automedicație dacă sunt tratați în mod suficient cu analgezice precum opioidele, rezultatele unui studiu danez privind sănătatea publicat recent (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) relevă un model comportamental diferit. În acest studiu, subiecții au fost intervievați în legătură cu numărul de ocazii în care au consumat alcool în ultima săptămână și frecvența stărilor de ebrietate din ultima lună (5 292 de respondenți). Aproximativ 20% din respondenți au raportat dureri cronice (> 6 luni). Asocierea dintre durerea cronică și consumul de alcool este centralizată în tabelul de mai jos.

Tabelul 2

Rezultate ale analizelor multivariate de regresie logistică care demonstrează legătura dintre durerea cronică și comportamentul legat de alcool

	%	Or ^a	Interval de încredere de 95%	n
<i>Consum ridicat de alcool^b</i>				
Total	14,2			5159
Durere cronică și utilizarea de opioide	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Durere cronică și neutilizarea de opioide	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Fără durere cronică	14,4	1		4097
<i>Stare de ebrietate cel puțin o dată pe lună^c</i>				
Total	48,8			5186
Durere cronică și utilizarea de opioide	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Durere cronică și neutilizarea de opioide	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Lipsa durerii cronice	50,9	1		4113
<i>Consum de alcool mai puțin de o dată pe lună</i>				
Total	17,1			5178
Durere cronică și utilizarea de opioide	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Durere cronică și neutilizarea de opioide	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Lipsa durerii cronice	15,6	1		4107

^a Ajustat în funcție de sex, vârstă și educație școlară și profesională combinată.

^b Consum săptămânal: bărbați, >21 băuturi; femei, >14 băuturi.

^c Cinci băuturi sau mai multe într-o singură ocazie

Pacienții tratați cu opioide tind să consume mai puțin alcool decât pacienții care nu utilizează deloc opioide. Cu toate acestea, un procent semnificativ de pacienți cu dureri cronice care utilizează opioide

raportează totuși un consum ridicat de alcool (10,8%) și stări de ebrietate cel puțin o dată pe lună (22,3%), în pofida atenționărilor existente.

4. Raportul risc/beneficiu

După analizarea tuturor datelor prezentate, se poate concluziona că marea majoritate a produselor opioide orale cu eliberare modificată din Uniunea Europeană nu prezintă o interacțiune clinic semnificativă cu alcoolul.

Deși se poate produce o interacțiune farmacodinamică cu alcoolul indiferent de formulă, în majoritatea cazurilor interacțiunea farmacocinetică nu va fi clinic semnificativă astfel încât să justifice măsuri în afară de formularea propusă pentru informațiile despre produs. Cincizeci la sută din formulele evaluate sunt afectate de soluțiile de alcool *in vitro*, dar în majoritatea cazurilor, efectul alcoolului asupra ratei de dizolvare este minor.

Excepția o reprezintă o formulă de morfină care utilizează un înveliș de **polimetacrilat-trietilcitrat** ca mecanism de eliberare modificată, în cazul căreia eliberarea prematură și masivă a dozei ar putea avea loc atunci când se administrează împreună cu alcool. Profilul de dizolvare al acestui produs (80% substanță dizolvată în decurs de 15 minute în 20% alcool) depășește limita din Ph. Eur. pentru produsele cu eliberare convențională (NLT 75% substanță activă dizolvată în decurs de 45 de minute). În plus, întrucât produsul medicamentos bazat pe acest mecanism de eliberare este destinat administrării o dată pe zi, conținutul de morfină este ridicat și, prin urmare, și riscul de reacții adverse în urma eliberării premature și masive a dozei este mai ridicat.

De asemenea, a fost observat un efect semnificativ la o formulă de hidromorfonă cu administrare o dată pe zi care nu este comercializată în UE.

Având în vedere datele existente, inclusiv datele publicate privind utilizarea de alcool la pacienții tratați cu opioide, comitetul este de părere că atenționările și contraindicațiile actuale nu sunt suficiente pentru a proteja pacienții de interacțiunea semnificativă cu alcoolul observată în cazul formulei de polimetacrilat-trietilcitrat. De asemenea, comitetul consideră că eventualele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului nu ar elimina în mod suficient acest motiv de îngrijorare.

Prin urmare, pacienții care iau această formulă specifică sunt expuși unui risc semnificativ mai mare de a manifesta reacții adverse grave precum depresie respiratorie și deces.

Pentru toate celelalte produse orale cu eliberare modificată pe bază de opioide puternice aflate pe piața europeană (formule care nu conțin polimetacrilat-trietilcitrat), nu a fost identificat niciun risc semnificativ de eliberare prematură și masivă a dozei din cauza consumului de alcool. Totuși, în cazul tuturor acestor produse, se poate produce o interacțiune farmacodinamică, aceasta trebuind menționată în informațiile despre produs ale tuturor produselor într-un mod unitar. Deși majoritatea produselor conțin deja atenționări și referiri la această interacțiune în RCP, formularea trebuie armonizată pentru a asigura același nivel de sensibilizare.

Evaluarea din cadrul acestei proceduri a inclus o prezentare generală a sistemelor de eliberare modificată utilizate în Uniunea Europeană în produsele opioide orale. Nu toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru produse opioide orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii aflate pe piața europeană au prezentat date și astfel nu se poate garanta că toate produsele aprobate în UE au fost evaluate. Autoritățile naționale competente trebuie deci să stabilească, pe baza mecanismului de eliberare modificată al produselor aprobate în statele membre respective, acțiunile adecvate care trebuie întreprinse pentru produsele individuale.

5. Procedura de reexaminare

În urma avizului CHMP din 22 iulie 2010, un deținător al autorizației de punere pe piață (DAPP) a prezentat motive detaliate pentru reexaminarea avizului.

DAPP a exprimat următoarele puncte de vedere:

1. CHMP nu a abordat problema riscului suplimentar pentru pacienți prezentat de formulele de opioide cu eliberare modificată care manifestă o mai mare vulnerabilitate la alcool în comparație cu produsul de referință, fără a oferi în schimb beneficii suplimentare pentru pacienți.
2. Avizul nu a ținut cont de recomandarea prealabilă a grupurilor de lucru ale comitetului, respectiv, EWP și QWP, care fusesse solicitată de CMD(h), și nici nu a indicat motive întemeiate pentru neluarea în considerare a respectivei recomandări.
3. Concluziile CHMP au fost arbitrare. În primul rând, avizul nu prezintă informații referitoare la criteriile de acceptare care trebuie aplicate în legătură cu semnificația clinică a interacțiunilor farmacocinetice cu alcoolul. În al doilea rând, abordarea CHMP privind interacțiunea cu alcoolul nu este consecventă cu abordarea sa în ceea ce privește interacțiunile cu alimentele.
4. Avizul nu a fost motivat în mod corespunzător. În special, s-au emis presupuneri legate de comportamentul unor formule exclusiv pe baza excipienților; în acest sens, CHMP nu a ținut cont de dovezile prezentate în cadrul audierii orale din 23 iunie 2010 potrivit cărora respectivele presupuneri sunt greșite.

În urma solicitării DAPP, CHMP a convocat o reuniune ad-hoc a experților, la care au participat experți în tehnologie/știința formulelor, farmacocinetică și practica medicală/clinică, pentru a oferi răspunsuri în regim consultativ la întrebări specifice legate de motivele de reexaminare.

După evaluarea motivelor detaliate pentru reexaminare prezentate de DAPP, a rapoartelor de evaluare ale raporturilor, a concluziilor reuniunii ad-hoc a experților, alături de motivele de îngrijorare exprimate de DAPP cu privire la concluziile reuniunii ad-hoc a experților, și a tuturor informațiilor prezentate în cadrul procedurii de sesizare, CHMP a discutat fiecare din motivele invocate:

1. CHMP nu a abordat problema riscului suplimentar pentru pacienți prezentat de formulele de opioide cu eliberare modificată care manifestă o mai mare vulnerabilitate la alcool în comparație cu produsul de referință, fără a oferi în schimb beneficii suplimentare pentru pacienți.

Problema riscului suplimentar pentru pacienți a fost abordată de CHMP în avizul său inițial și, în consecință, a fost adoptată o recomandare de suspendare și reparație a formulărilor în cazul cărora interacțiunea avea o asemenea amploare încât produsele erau similare în esență unei formule cu eliberare imediată (deși conțineau doza de opioid adecvată pentru o formulă cu eliberare modificată). În acest context, faptul că produsul este destinat administrării o dată sau de două ori pe zi poate prezenta importanță având în vedere doza mai ridicată conținută, de obicei, în formulele cu administrare o dată pe zi.

În plus, CHMP a fost de acord cu includerea, pentru toate celelalte produse de pe piața europeană, a unei atenționări referitoare la farmacodinamică. Acest lucru este justificat de faptul că se poate produce o interacțiune farmacodinamică între produsele opioide și alcool indiferent de formulă. Comitetul a discutat, de asemenea, posibilitatea introducerii unei atenționări referitoare la farmacocinetică în acele cazuri în care ar putea fi suspectat un anumit grad de interacțiune suplimentară cu formulele. În acest sens, s-a observat că, în majoritatea cazurilor, corelația *in vitro* - *in vivo* nu este clară și, prin urmare, ar fi neindicat să se presupună o interacțiune farmacocinetică. Acest lucru este demonstrat în mod clar de datele existente pentru un produs specific pentru care interacțiunea *in vitro* este semnificativă, dar la care parametrii farmacocinetici nu difereau semnificativ între subiecții care luau produsul cu apă sau cu alcool (produs de etilceluloză N-50, copolimer de acid metacrilic de tip C, polietilen-glicol 6000 și dietil-ftalat).

Comitetul a reflectat, de asemenea, asupra utilității pentru medicii care prescriu medicamentele și pentru pacienți a unei atenționări referitoare la farmacocinetică în informațiile despre produs cu privire la datele *in vitro*. Având în vedere că atenționarea propusă referitoare la farmacodinamică avertizează deja cu privire la utilizarea concomitentă cu alcoolul, ținând cont, de asemenea, de limitările datelor *in vitro* și de dificultățile de interpretare întâmpinate de medicii care prescriu medicamentele, cei mai mulți membri ai comitetului au fost de părere că adăugarea unei atenționări referitoare la interacțiunea farmacocinetică pe baza unei descrieri a datelor *in vitro* nu ar contribui la claritatea mesajului pentru pacienți și medicii care prescriu medicamentele în ceea ce privește necesitatea de a evita utilizarea concomitentă cu alcoolul.

2. Avizul nu a ținut cont de recomandarea prealabilă a grupurilor de lucru ale comitetului, respectiv, EWP și QWP, care fusese solicitată de CMD(h), și nici nu a indicat motive întemeiate pentru neluarea în considerare a respectivei recomandări.

În momentul adoptării avizului său din 22 iulie 2010 cu privire la această procedură, CHMP cunoștea foarte bine pozițiile diferitelor grupuri de lucru. Recomandarea QWP a fost ca formulele să fie dezvoltate, dacă este posibil, astfel încât incompatibilitatea fizico-chimică cu alcoolul să fie evitată. În cazurile în care nu este posibil acest lucru, QWP a recomandat includerea unei formulări diferențiate în informațiile despre produs. Întrebarea legată de ce anume ar putea fi considerată o interacțiune clinic semnificativă cu alcoolul a fost lăsată la latitudinea EWP. Recomandarea EWP a fost de a avea în vedere scenariul cel mai defavorabil, incluzând timpul gastric de 1-2 ore și potențiala expunere la concentrații ridicate de alcool. În consecință, în cazul în care se observă eliberarea accelerată a medicamentului, recomandarea EWP a fost de a avea în vedere menționarea de atenționări pe etichete și strategii de management al riscului.

În motivele sale detaliate de reexaminare, DAPP s-a referit la analiza statistică prin care se confirmă diferențele comportamente în prezența alcoolului pentru un produs generic și produsul original. Acest aspect nu intră în domeniul de aplicare al acestei proceduri și nu prezintă informații relevante pentru problema în cauză. Pe lângă confirmarea bioechivalenței produsului generic cu cel original, în această evaluare este important să se analizeze dacă efectul *in vitro* observat constituie un risc inacceptabil pentru pacienți.

În evaluarea sa, comitetul a luat în considerare datele prezentate pentru diferitele momente în timp. O interacțiune însemnată în urma consumului de alcool devine treptat mai puțin probabilă cu timpul datorită efectului de diluare al secrețiilor gastrice și al salivei și datorită golirii gastrice. Acest lucru este demonstrat de măsurătorile nivelurilor gastrice-duodenale de etanol după consumul de alcool la voluntari sănătoși. Concentrațiile gastrice de etanol au scăzut rapid în urma consumului de alcool până la 70% în 10 minute (Levitt et al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). În prezența alimentelor, golirea gastrică a alcoolului este întârziată, dar rămâne semnificativă (50-60% într-o oră, Levitt, 1997, și Cortot et al, Digestive Diseases and Sciences 1986; 31:343-48).

3. Concluziile CHMP au fost arbitrare. În primul rând, avizul nu prezintă informații referitoare la criteriile de acceptare care trebuie aplicate în legătură cu semnificația clinică a interacțiunilor farmacocinetice cu alcoolul. În al doilea rând, abordarea CHMP privind interacțiunea cu alcoolul nu este consecventă cu abordarea sa în ceea ce privește interacțiunile cu alimentele.

Avizul nu prezintă informații referitoare la criteriile de acceptare care trebuie aplicate în legătură cu semnificația clinică a interacțiunilor farmacocinetice, deoarece nu există în prezent criterii de acceptare standard care să poată fi aplicate în acest context.

Drept urmare, corelația IVIV este în prezent incertă pentru majoritatea produselor. Din cele de mai sus rezultă că datele prezentate cu privire la efectele *in vitro* ale alcoolului asupra profilului de dizolvare al acestor produse nu constituie în mod necesar un predictor sigur al comportamentului *in vivo* și, prin urmare, trebuie adoptate recomandări precum suspendarea și reformularea produselor doar pentru acele produse în cazul cărora interacțiunea *in vitro* are o asemenea amploare încât se consideră că acestea prezintă riscuri grave pentru pacienți.

În motivele sale detaliate de reexaminare, DAPP s-a referit la un produs concurent în cazul căruia eliberarea oxycodonei este accelerată în prezența alcoolului ca exemplu de interacțiune cu potențială semnificație clinică. În conformitate cu datele referitoare la un produs concurent prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață care a solicitat reexaminarea, acest produs începe să manifeste o eliberare accelerată a substanței active după aproximativ 30 de minute de la expunerea la alcool și se afirmă că eliberează 76,5% din doza de oxycodonă în decurs de o oră de la expunerea la concentrații de alcool de aproximativ 24%. Nu se poate considera că un produs cu un astfel de profil de dizolvare se comportă ca o formulă cu eliberare imediată.

Un studiu de dizolvare similar din 2007 a demonstrat însă că, după 60 de minute, rata de dizolvare a produsului de referință (considerat de DAPP drept un produs sigur) în absența alcoolului a fost în realitate mai ridicată decât rata de dizolvare a produsului concurent prezentat expus la 20% alcool.

Merită reținut faptul că, în datele prezentate de DAPP pentru acest produs concurent, cel mai pronunțat efect al alcoolului nu se produce la concentrațiile maxime de alcool testate (40%), ci între 28% și 32%. Acest lucru ilustrează și mai mult limitările datelor prezentate.

Pe baza tuturor considerațiilor menționate mai sus, incluzând limitările datelor existente și situația actuală a cunoștințelor științifice, rezultă că în momentul de față comitetul nu poate stabili recomandări generale privind criteriile de acceptare care trebuie aplicate în legătură cu semnificația clinică a interacțiunilor farmacocinetice cu alcoolul.

DAPP a considerat, de asemenea, în motivele sale de reexaminare, că avizul CHMP nu este consecvent în abordarea referitoare la interacțiunile cu alcoolul și interacțiunile cu alimentele.

Este un lucru bine știut că alimentele pot avea un efect asupra parametrilor farmacocinetici ai produselor medicamentoase. Este important de menționat în acest sens că efectele interacțiunilor asociate alimentelor sunt măsurate *in vivo* și, prin urmare, datele privind efectul alimentelor reflectă cât mai exact amploarea reală a interacțiunii. Interacțiunile cu alimentele sunt luate în considerare și reflectate în RCP și prospect în beneficiul pacienților și al medicilor care prescriu medicamentele.

În ceea ce privește alcoolul, majoritatea datelor disponibile se referă doar la testele *in vitro* și, prin urmare, nu se poate presupune, din motivele explicate anterior, că acestea sunt reproduse direct *in vivo*. Având în vedere că atenționarea propusă referitoare la farmacodinamică avertizează deja cu privire la utilizarea concomitentă cu alcoolul, ținând cont, de asemenea, de limitările datelor *in vitro* și de dificultățile de interpretare întâmpinate de medicii care prescriu medicamentele, cei mai mulți membri ai comitetului au fost de părere că adăugarea unei atenționări referitoare la interacțiunea farmacocinetică pe baza unei descrieri a datelor *in vitro* nu ar contribui la claritatea mesajului pentru pacienți și medicii care prescriu medicamentele în ceea ce privește necesitatea de a evita utilizarea concomitentă cu alcoolul.

Prin urmare, s-a concluzionat că abordarea nu este consecventă, în primul rând deoarece, în cazul alcoolului, va exista întotdeauna, indiferent de formulă, o recomandare de a nu lua produsul împreună cu alcool. În al doilea rând, întrucât, spre deosebire de alcool, informațiile din RCP referitoare la interacțiunile cu alimentele vor reflecta studiile *in vivo* și, prin urmare, au o valoare adăugată clară pentru medicul care prescrie medicamentele și pentru pacient.

4. Avizul nu a fost motivat în mod corespunzător. În special, s-au emis presupuneri legate de comportamentul unor formule exclusiv pe baza excipienților; în acest sens, CHMP nu a ținut cont de dovezile prezentate în cadrul audierii orale din 23 iunie 2010 potrivit cărora respectivele presupuneri sunt greșite.

Creșterea anticipată a ratei de dizolvare observată la produsele cu eliberare modificată este consecința instabilității sistemului de eliberare modificată survenite în prezența alcoolului. Aceasta are legătură cu specificul fiecărei formule, respectiv, caracteristicile fizice ale excipienților și procesul de fabricație. Cu toate acestea, este clar că, în situațiile în care s-a observat gradul cel mai înalt de interacțiune *in vitro*, solubilitatea ridicată în alcool a excipienților a oferit o explicație fără echivoc a observației respective.

DAPP a menționat, în motivele sale de reexaminare, o lucrare realizată de Smith et al [In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media (Dizolvarea *in vitro* a comprimatelor și capsulelor cu eliberare modificată în medii etanolice), International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96] pentru a ilustra că nu trebuie să se presupună că formulele sunt neafectate de alcool în absența evaluării datelor.

În avizul său inițial, CHMP nu a concluzionat că formulele analizate sunt neafectate de alcool. Se menționează clar în aviz constatarea faptului că 50% din formule au fost afectate de alcool *in vitro*. Întrebarea în discuție este însă dacă interacțiunea are o asemenea amploare încât să se poată presupune că prezintă semnificație clinică și reprezintă un risc semnificativ pentru pacient.

Trebuie să se menționeze că, deși autorii lucrării de mai sus concluzionează apoi că „dizolvarea *in vitro* poate oferi dovezi legate de rezistența formulelor la alcoolul ingerat”, nu sunt emise recomandări pentru produse specifice având în vedere că „...sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege relația dintre forma de dozare, formula și configurația produsului și eliberarea medicamentului în prezența etanolului.”

După evaluarea tuturor motivelor detaliate pentru reexaminare și a completării prezentate de DAPP și după analizarea punctelor de vedere ale raportorilor, a dezbaterii științifice din cadrul comitetului și a concluziilor grupului ad-hoc de experți, precum și a motivelor de îngrijorare exprimate de DAPP în acest sens, CHMP a concluzionat că produsele cu un înveliș de polimetacrilat-trietilcitrat sunt dăunătoare în condiții normale de utilizare și că, pentru restul produselor, informațiile despre produs trebuie modificate pentru a include o atenționare și o recomandare de evitare a utilizării concomitente cu alcoolul. Prin urmare, comitetul consideră că avizul său din 22 iulie 2010 trebuie menținut.

Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului, prospectelor și etichetei

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru produsele opioide orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii (durere continuă și intensă rezistentă la medicații prealabile) aflate pe piața UE,
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață,
- Comitetul a considerat că se poate produce o interacțiune farmacodinamică între produsele opioide și alcool indiferent de formulă,
- Pe baza literaturii de specialitate publicate, comitetul a considerat că un procent semnificativ din populația de pacienți care utilizează aceste produse nu se abține de la consumul de alcool în pofida atenționărilor și contraindicațiilor existente,
- Comitetul a considerat că produsele fără înveliș de polimetacrilat-trietilcitră ca mecanism de eliberare modificată nu sugerează o interacțiune semnificativă cu alcoolul considerată dăunătoare în condiții normale de utilizare,
- Comitetul a considerat însă că, întrucât se poate produce o interacțiune farmacodinamică cu alcoolul, informațiile despre produs ale produselor menționate mai sus trebuie să descrie în mod clar și armonizat interacțiunea farmacodinamică dintre produsele opioide și alcool,

Prin urmare, comitetul a recomandat modificarea autorizației de punere pe piață pentru care secțiunile relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului sunt prezentate în Anexa III.

Având în vedere că nu au fost prezentate date pentru toate produsele medicamentoase vizate de această evaluare, autoritățile naționale competente trebuie să se asigure, pe baza mecanismului de eliberare modificată al produselor aprobate în fiecare stat membru, că sunt întreprinse acțiunile adecvate pentru produsele individuale.

Motive pentru suspendarea autorizației de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru produsele opioide orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii (durere continuă și intensă rezistentă la medicații prealabile),
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață,
- Comitetul a remarcat că se poate produce o interacțiune farmacodinamică între produsele opioide și alcool indiferent de formulă,
- În plus, comitetul a considerat că profilul de dizolvare al produselor care conțin un înveliș de polimetacrilat-trietilcitrat ca mecanism de eliberare modificată este afectat semnificativ în prezența alcoolului, conducând la o eliberare rapidă necontrolată a celei mai mari părți din substanța activă și, prin urmare, produsul prezintă o interacțiune semnificativă cu alcoolul, cu efecte clinice potențial semnificative (de exemplu, depresie respiratorie și deces),
- Pe baza literaturii de specialitate publicate, comitetul a considerat că un procent semnificativ din populația de pacienți care utilizează aceste produse nu se abține de la consumul de alcool în pofida atenționărilor și contraindicațiilor existente și, prin urmare, măsurile existente de reducere la minimum a riscului nu elimină în mod suficient acest motiv de îngrijorare,
- De asemenea, comitetul consideră că eventualele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului nu ar elimina în mod suficient acest motiv de îngrijorare,
- Prin urmare, comitetul a considerat că pacienții expuși la produsele menționate mai sus și la consumul concomitent de alcool prezintă un risc semnificativ mai mare de a manifesta reacții adverse grave precum depresie respiratorie și deces,
- Comitetul a adoptat punctul de vedere potrivit căruia produsele opioide orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii care conțin un înveliș de polimetacrilat-trietilcitrat ca mecanism de eliberare modificată sunt dăunătoare în condiții normale de utilizare în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare.

În consecință, CHMP a recomandat suspendarea autorizației de punere pe piață pentru produsele opioide orale cu eliberare modificată de nivel III conform scalei OMS pentru abordarea terapeutică a durerii care conțin un înveliș de polimetacrilat-trietilcitrat ca mecanism de eliberare modificată (vezi Anexa I).

Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi că formula produsului a fost modificată, că acesta prezintă un profil de eliberare acceptabil cu același profil de calitate, siguranță și eficacitate ca formula autorizată în prezent, dar fără interacțiunea clinic semnificativă cu alcoolul. Noua formulă trebuie aprobată de autoritățile naționale competente din statele membre în cauză (vezi Anexa IV).