

PRILOGA II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik/dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravila, navodil za uporabo in označevanja, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja peroralnih opioidnih zdravil s prirejenim sproščanjem III stopnje po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije za lajšanje bolečin (močne dolgotrajne bolečine, odporne na predhodna zdravila) (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Evropska komisija je 18. septembra 2009 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

V kontekstu postopkov za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo oksikodon, so bili podani zadržki zaradi možnih razlik v varnostnem profilu med originatorskim in generičnimi zdravili glede interakcije z alkoholom. Evropska komisija je CHMP zaprosila, naj ugotovi, ali je treba sprejeti specifične ukrepe za obravnavanje posledic interakcij med močnimi opioidnimi peroralnimi zdravili s prirejenim sproščanjem in alkoholom.

Evropska komisija je tako CHMP zaprosila, naj poda mnenje, ali naj se dovoljenja za promet z odobrenimi peroralnimi zdravili s prirejenim sproščanjem III stopnje po lestvici SZO za lajšanje bolečin (močne dolgotrajne bolečine, odporne na predhodna zdravljenja) (ki vsebujejo morfin, oksikodon, fentanil in hidromorfon) ohranijo, spremenijo, začasno prekličejo ali umaknejo.

Zdravila s prirejenim sproščanjem imajo kompleksno farmacevtsko obliko, ki omogoča sproščanje zdravila na nadzorovan način za doseganje zelene učinkovitosti in varnostnih profilov. Če pa na sistem s prirejenim sproščanjem vplivajo zunanji dejavniki ali snovi (na primer alkohol), obstaja možnost, da se večja količina zdravilne učinkovine sprosti v krajšem časovnem obdobju, kar bi bilo podobno farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem. Ta učinek je znan kot „prekomerno sproščanje“.

Imetniki dovoljenja za promet z zdravili III stopnje po lestvici SZO za lajšanje hudih bolečin so bili zaproseni, da predložijo podatke o svojih zdravilih za ocenitev možnosti prekomernega sproščanja vsakega posameznega zdravila. III. stopnja lestvice SZO vključuje fentanil, hidromorfon, morfin in oksikodon, vendar v EU trenutno ni odobrenih peroralnih zdravil s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo fentanil, saj zaradi učinka prvega prehoda peroralna uporaba fentanila ni možna.

2. Vprašanja kakovosti

Podatki o raztapljanju so bili predloženi za dva različna sistema z nadzorovanim sproščanjem hidromorfona, štiri različne sisteme z nadzorovanim sproščanjem oksikodona ter sedem različnih sistemov nadzorovanega sproščanja, ki so vsebovali morfin.

Med *in vitro* preizkušanimi zdravili je bilo 50 odstotkov formulacij, na katere so vplivale alkoholne raztopine. Vpliv alkohola na stopnjo raztapljanja je bil v večini primerov blag, razen pri eni formulaciji morfina (kapsule morfina enkrat na dan). Ugotovljeno je bilo, da je ta morfinska formulacija s premazom iz polimetakrilat-trietilcitrata kot mehanizmom za prirejeno sproščanje zdravilo, pri katerem se lahko ob sočasnem uživanju alkohola pojavi učinek prekomernega sproščanja. Podatki *in vitro* preiskave so pokazali, da se je 80 odstotkov zdravila sprostilo v manj kot 15 minutah v 20 odstotkih alkoholne raztopine. Formulacija na osnovi polimetakrilat-trietilcitrata je zelo občutljiva za alkohol, njene lastnosti prirejenega sproščanja pa so bile uničene kmalu po njihovi izpostavitvi, zaradi česar je postala podobna formulaciji s takojšnjim sproščanjem.

Pomemben učinek pri visoki koncentraciji alkohola na *in vitro* raztopino se je pokazal tudi pri zdravilu, ki vsebuje hidromorfon, njegov sistem podaljšanega sproščanja pa je sestavljen iz kopolimera amonijevega metakrilata tipa B (Eudragit RS). To zdravilo ni bilo nikoli trženo.

Na preostale sisteme alkohol ni pomembneje vplival.

3. Klinična vprašanja

Za večino ocenjevanih zdravil so bili predloženi samo *in vitro* podatki. Le v manjšem številu primerov so imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predstavili tudi rezultate *in vivo* študij in/ali pregled poročil o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s sočasno uporabo alkohola.

In vivo študije, izvedene s formulacijo hidromorfona na osnovi amonijevega metakrilata ko-polimera tipa B (Eudragit RS), so potrdile obstoječe *in vitro* podatke, ki kažejo, da alkohol učinkuje na formulacijo.

Druga študija, izvedena s formulacijo hidromorfona na osnovi celuloznega acetata 398-10 in formulacijo makrogol 3350, je potrdila ugotovitve *in vitro* študij, da je vpliv sočasne uporabe alkohola na farmakokinetične dejavnike precej omejen.

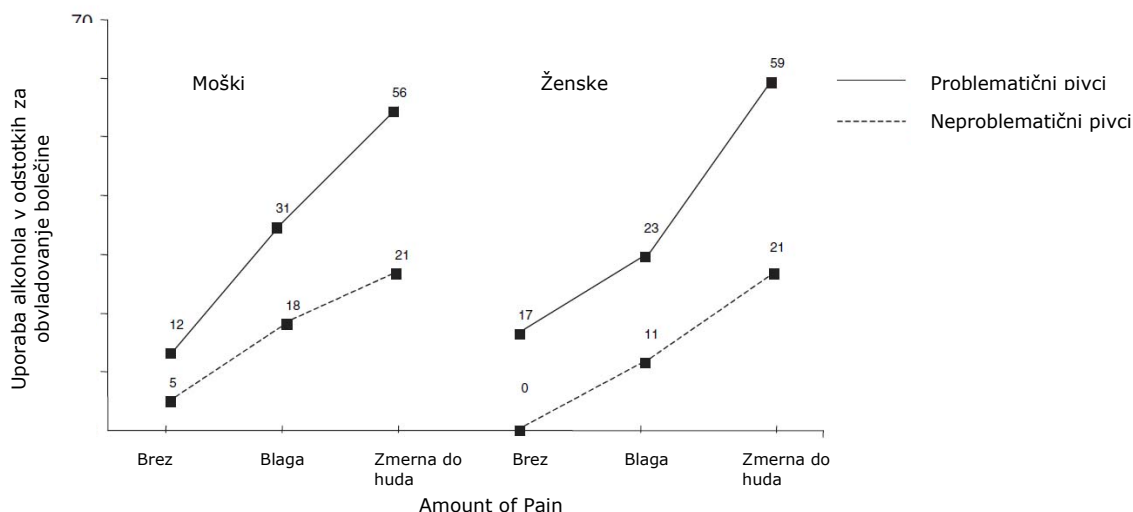
Rezultati edine izvedene študije z morfinskim zdravilom (etilceluloza N-50, kopolimer metakrilne kisline tipa C, polietilen glikol 6000 in formulacija dietil ftalata) kažejo, da relativno velika količina alkohola nima skorajda nikakršnega učinka *in vivo*.

V manjšem številu primerov so poročali o interakciji med alkoholom in opioidnimi zdravili, večina poročil pa je vključevala namerno preveliko odmerjanje ali zlorabo skupaj z drugimi zdravili in nekateri primeri so bili smrtni. Ob upoštevanju vrste zdravil in vključene populacije bolnikov se priznava, da je neporočanje o interakcijah precejšnje.

Uporaba alkohola je pri bolnikih s kroničnimi bolečinami običajna, saj zmanjšuje zaznavanje bolečine. V znanstveni literaturi se pitje alkohola obravnava kot mehanizem za spoprijemanje s stresom, povezanim z bolečino.

Dejstvo, da se pri velikem številu bolnikov s kronično bolečino pojavlja tudi depresija, vse le še poslabšuje. Sočasno pojavljanje depresije in bolečine ima veliko večji vpliv kot vsaka motnja posebej, pri bolnikih z bolečino je depresija povezana z več bolečimi mesti, večjo intenzivnostjo bolečine, daljšim trajanjem bolečine in večjo verjetnostjo, da bo odziv na zdravljenje slab (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 October; 70(8): 890-897).

Povezavo med bolečino in pitjem so ocenjevali Brennan et al. v skupini 401 starostnika z različnimi vzorci pitja (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Vključeni so bili tako problematični kot neproblematični pivci. Tako problematični kot neproblematični pivci so poročali, da alkohol uporabljajo za obvladovanje bolečine, čeprav neproblematični pivci v manjšem obsegu (glejte sliko 1). Bolečina v izhodišču je bila pomemben napovedni dejavnik uporabe alkohola v triletnem nadaljevalnem obdobju.



Slika I Uporaba alkohola za obvladovanje bolečine med problematičnimi in neproblematičnimi pivci

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

Čprav nekateri morda zagovarjajo stališče, da bi bolniki uporabljali manj alkohola kot sredstva za samozdravljenje, če bi bili ustrezno zdravljeni z analgetiki kot so opiodi, pa rezultati nedavno objavljene danske zdravstvene raziskave (Ekholm et al., Eur J Pain 2009; 13: 606-12) kažejo drugačne vzorce vedenja. V tej študiji so preiskovance spraševali o količini porabljenega alkohola v preteklem tednu in pogostosti popivanja v preteklem mesecu (5292 odzivnih bolnikov). Okoli 20 odstotkov odzivnih bolnikov je poročalo o kronični bolečini (>6 mesecev). Povezava med kronično bolečino in uporabo alkohola je povzeta v spodnji preglednici.

Preglednica 2:

Rezultati analiz z multivariantno logistično regresijo, ki kažejo povezavo med kronično bolečino in alkoholnim vedenjem

	%	Ali	95% IZ	η
<i>Visok vnos alkohola</i>				
Skupno	14,2			5 159
Kronična bolečina in uporaba opiodov	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Kronična bolečina in neuporaba opiodov	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Brez kronične bolečine	14,4	1		4 097
<i>Popivanje vsaj enkrat mesečno</i>				
Skupno	48,8			5 186
Kronična bolečina in uporaba opiodov	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Kronična bolečina in neuporaba opiodov	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Brez kronične bolečine	50,9	1		4 113
<i>Uporaba alkohola manj kot enkrat mesečno</i>				
Skupno	17,1			5 178
Kronična bolečina in uporaba opiodov	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Kronična bolečina in neuporaba opiodov	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Brez kronične bolečine	15,6	1		4 107

^a Prilagojeno za spol, starost ter združeno šolsko in poklicno izobrazbo.

^b Tedenski vnos: Moški, > 21 pijač; ženske, > 14 pijač:

^c Pet pijač ali več ob eni priložnosti

Bolniki, zdravljeni z opiodi, običajno pijejo manj alkohola kot bolniki, ki opiodov sploh ne uporabljajo. Kljub temu pa pomemben odstotek bolnikov s kronično bolečino, ki uporabljajo opioide, še vedno poroča o visokem vnosu alkohola (10,8 odstotka) in popivanju vsaj enkrat na mesec (22,3 odstotka) navkljub obstoječim opozorilom.

4. Razmerje med koristmi in tveganji

Ob upoštevanju predloženih podatkov se lahko potrdi, da velika večina peroralnih opiodoidnih zdravil s prirejenim sproščanjem v Evropski uniji ne kaže klinično pomembne interakcije z alkoholom.

Farmakodinamične interakcije z alkoholom se sicer lahko pojavljajo ne glede na formulacijo, v večini primerov pa farmakokinetične interakcije niso klinično pomembne v tej meri, da bi bili potrebni dodatni ukrepi, ki jih predlagano besedilo za zdravilo ne vključuje. Na petdeset odstotkov ovrednotenih formulacij so vplivale alkoholne raztopine *in vitro*, vendar pa je bil v večini primerov vpliv alkohola na stopnjo raztapljanja blag.

Izjema je bila le ena formulacija morfina, pri kateri je uporabljen premaz iz **polimetakrilat-trietilcitrata** kot mehanizem za prirejeno sproščanje in pri kateri se lahko pri sočasni uporabi z alkoholom pojavi učinek prekomernega sproščanja. Profil raztapljanja tega zdravila (80 odstotkov raztopljene snovi v 15 minutah v 20 odstotkih alkohola) presega mejne vrednosti Evropske farmakopeje za zdravila s konvencionalnim sproščanjem (ne manj kot 75 odstotkov raztopljene zdravilne učinkovine v 45 minutah). Poleg tega so zdravila, osnovana na takšnem mehanizmu sproščanja, namenjena za uporabo enkrat na dan, vsebnost morfina pa je visoka in zato je nevarnost pojavljanja neželenih učinkov zaradi prekomernega sproščanja prav tako večja.

Pomemben vpliv so opazili tudi pri formulaciji hidromorfona za uporabo enkrat na dan, ki se v EU ne trži.

Na podlagi obstoječih podatkov, vključno z objavljenimi podatki o uporabi alkohola pri bolnikih, zdravljenimi z opiodi, Odbor meni, da obstoječa opozorila in kontraindikacije ne zadostujejo za zaščito bolnikov pred pomembno interakcijo z alkoholom, opaženo pri formulaciji s polimetakrilat-trietilcitratom. Odbor tudi meni, da nadaljnji ukrepi za zmanjševanje tveganja ne bi ustrezno obravnavali tega zadržka.

Bolniki, ki jemljejo to določeno formulacijo, so tako izpostavljeni bistveno večjemu tveganju, da se pri njih pojavijo hudi neželeni učinki, kot sta depresija dihanja in smrt.

Pri nobenem drugem močnem opiodnem peroralnem zdravilu s prirejenim sproščanjem na evropskem trgu (formulacije, ki ne vsebujejo polimetakrilata-trietilcitrata) ni bilo ugotovljeno pomembnejše tveganje prekomernega sproščanja zaradi uporabe alkohola. Kljub temu pa se pri vseh teh zdravilih lahko pojavi farmakodinamična interakcija, kar je potrebno na usklajen način omeniti v informacijah o vseh zdravilih. V povzetkih glavnih značilnosti večine teh zdravil so že navedena opozorila in navodila v zvezi s to interakcijo, vendar je besedilo potrebno uskladiti in tako zagotoviti enako raven osveščenosti.

Ocena iz tega postopka je omogočila pregled sistemov za prirejeno sproščanje, ki se uporabljajo za peroralna opiodna zdravila v Evropski Uniji. Ker podatkov niso predložili vsi imetniki dovoljenja za promet s peroralnimi opiodnimi zdravili s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za lajšanje bolečin na evropskem trgu, ni mogoče potrditi, da so bila ocenjena vsa v EU odobrena zdravila. Pristojni nacionalni organi morajo zato na podlagi mehanizmov za prirejeno sproščanje zdravil, odobrenih v njihovi državi članici, določiti ustrezne ukrepe za posamezna zdravila.

5. Postopek ponovnega pregleda

Ob upoštevanju mnenja CHMP z dne 22. julija 2010 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podrobno utemeljitev zahtevka za ponovni pregled mnenja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izrazil stališče, da:

1. Odbor ni obravnaval vprašanja dodatnega tveganja pri bolnikih, ki ga predstavljajo formulacije opiodov s prirejenim sproščanjem, ki kažejo večjo občutljivost na alkohol v primerjavi z referenčnim zdravilom, pri tem pa ne zagotavljajo nobenih dodatnih koristi za bolnika.
2. Pri izdanem mnenju niso bili upoštevani predhodni nasveti delovnih skupin Odbora, in sicer delovne skupine za učinkovitost in delovne skupine za kakovost, ki jih je naročila Usklajevalna skupina za postopke z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini, prav tako pa niso bili navedeni ustrezni razlogi za neupoštevanje teh mnenj.
3. Sklepi CHMP so bili arbitrarni. Prvič, mnenje ne vsebuje podatkov o merilih sprejemljivosti, ki jih je treba upoštevati v zvezi s kliničnim pomenom farmakokinetičnih interakcij z alkoholom. Drugič, pristop CHMP do interakcije z alkoholom ni skladen z njegovim pristopom do interakcije s hrano.
4. Mnenje ni bilo ustrezno utemeljeno. Zlasti so bile oblikovane predpostavke o delovanju nekaterih formulacij, ki so bile utemeljene zgolj na pomožnih snoveh; pri tem CHMP ni upošteval dokazov, predloženih na ustni obravnavi dne 23. junija 2010, da so takšne predpostavke napačne.

Na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je CHMP sklical ad hoc zasedanje strokovnjakov, na katerem so sodelovali strokovnjaki s področja znanosti o tehnologiji/formulacijah,

farmakokinetike in klinične/medicinske prakse, da bi s posvetovanjem prišli do odgovorov na specifična vprašanja v zvezi z utemeljitvijo zahtevka za ponovni pregled.

Po oceni podrobne utemeljitve zahtevka za ponovni pregled, ki jo predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, poročila o oceni poročevalcev, sklepov z ad hoc zasedanja strokovnjakov in izraženih zadržkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede sklepov ad hoc zasedanja strokovnjakov ter vseh podatkov, predloženih v naporitvenem postopku, je CHMP odgovoril na vsako točko predložene utemeljitve:

1. Odbor ni obravnaval vprašanja dodatnega tveganja za bolnike, ki ga predstavljajo formulacije opioidov s prirejenim sproščanjem, ki kažejo večjo občutljivost na alkohol v primerjavi z referenčnim zdravilom, pri tem pa ne zagotavljajo nobenih dodatnih koristi za bolnika.

Vprašanje dodatnega tveganja za bolnike je CHMP obravnaval v svojem prvotnem mnenju in posledično sprejel priporočilo, da je treba začasno umakniti in spremeniti vse formulacije, pri katerih so bile interakcije tako velike, da je bilo zdravilo v osnovi podobno formulaciji s takojšnjim sproščanjem (vsebovalo pa je odmerek opioida, primeren za formulacijo s prirejenim sproščanjem). Pri tem je lahko pomembno tudi dejstvo, da je zdravilo namenjeno uporabi enkrat ali dvakrat na dan, saj so v formulacijah za uporabo enkrat na dan načeloma večji odmerki.

Poleg tega je CHMP potrdil tudi vključitev farmakodinamičnega opozorila za vse druga zdravila na evropskem trgu. To utemeljuje dejstvo, da se lahko farmakodinamična interakcija med opioidnim zdravilom in alkoholom pojavi neodvisno od formulacije. Odbor je prav tako razpravljal o možnosti vključitve farmakokinetičnega opozorila v primerih, kadar obstaja možnost dodatnih interakcij formulacije. V zvezi s tem je bilo navedeno, da je v večini primerov korelacija *in vitro* – *in vivo* nejasna, zato bi bilo sklepanje o farmakokinetični interakciji neprimerno. To je jasno razvidno tudi iz obstoječih podatkov za določeno zdravilo, pri katerem je *in vitro* interakcija pomembna, farmakokinetični parametri pa se med preiskovanci, ki so zdravilo jemali z vodo ali alkoholom (zdravilo z etilcelulozo N-50, kopolimerom metakrilne kisline tipa C, polietilen glikolom 6000 in dietil ftalatom), niso bistveno razlikovali.

Odbor je ocenil tudi uporabnost farmakokinetičnega opozorila glede *in vitro* podatkov v informacijah o zdravilu za predpisovalce in bolnike. Ob upoštevanju, da je v predlaganem farmakodinamičnem opozorilu sočasna uporaba z alkoholom že odsvetovana, ter ob upoštevanju omejenih *in vitro* podatkov in težav, ki jih imajo pri njihovi interpretaciji predpisovalci, je večina članov Odbora menila, da vključitev opozorila glede farmakokinetične interakcije na podlagi opisa *in vitro* podatkov ne bi prispevala k jasnosti sporočila bolnikom in predpisovalcev glede izogibanja sočasni uporabi z alkoholom.

2. Pri izdanem mnenju niso bili upoštevani predhodni nasveti delovnih skupin Odbora, in sicer delovne skupine za učinkovitost in delovne skupine za kakovost, ki jih je naročila Usklajevalna skupina za postopke z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini, prav tako pa niso bili navedeni ustrezni razlogi za neupoštevanje teh mnenj.

CHMP se je pri sprejemanju mnenja o tem postopku dne 22. julija 2010 popolnoma zavedal stališč različnih delovnih skupin. Priporočilo delovne skupine za kakovost je bilo, da naj se formulacije, kadar je le mogoče, razvijejo na tak način, da ne bo prišlo do fizikalno-kemijske inkompatibilnosti z alkoholom. Če to ne bi bilo možno, pa je delovna skupina za kakovost priporočila, da se v informacije o zdravilu vključi drugačno besedilo. Odgovor na vprašanje, kaj velja za klinično pomembno interakcijo z alkoholom, je morala podati delovna skupina za učinkovitost. Priporočilo delovne skupine za učinkovitost je bilo, da se upošteva najslabši možni scenarij, vključno s časom prisotnosti v želodcu od ene do dveh ur ter možno izpostavljenostjo visokim koncentracijam alkohola. Kadar je bilo opaženo pospešeno sproščanje zdravila, je tako delovna skupina za učinkovitost priporočila izdelavo opozoril na ovojnini in strategij za obvladovanje tveganja.

V podrobni utemeljitvi zahtevka za ponovni pregled je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel statistično analizo, ki je potrdila različno delovanje generičnega in originatorskega zdravila v prisotnosti alkohola. Ta vidik ne sodi v okvir tega postopka in ne ponuja nobenih pomembnih informacij glede obravnavanega vprašanja. V tem pregledu je od potrditve biološke enakovrednosti generičnega in originatorskega zdravila pomembnejše ugotoviti, ali opaženi *in vitro* učinek predstavlja nesprijemljivo tveganje za bolnike.

Odbor je pri ocenjevanju upošteval predložene podatke za različne časovne točke. Pomembna interakcija po zaužitju alkohola je po določenem času postopoma manj verjetna zaradi razredčevanja z želodčno kislino in slino ter praznjenjem želodca. To je prikazano z meritvami ravni etanola v želodcu in dvanajstniku po zaužitju alkohola pri zdravih prostovoljcih. Koncentracija etanola v želodcu se je po zaužitju alkohola hitro zmanjšala, in sicer do 70 odstotkov v 10 minutah (Levitt et al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). S hrano se praznjenje alkohola iz želodca nekoliko upočasni, vendar je še vedno pomembno (50–60 odstotkov v eni uri; Levitt, 1997, in Cortot et al, Digestive Diseases and Sciences 1986; 31:343-48).

3. Sklepi CHMP so bili arbitrarni. Prvič, mnenje ne vsebuje podatkov o merilih sprejemljivosti, ki jih je treba upoštevati v zvezi s kliničnim pomenom farmakokinetičnih interakcij z alkoholom. Drugič, pristop CHMP do interakcije z alkoholom ni skladen z njegovim pristopom do interakcije s hrano.

Mnenje ne daje podatkov o merilih sprejemljivosti, ki bi se morali uporabljati v zvezi s kliničnim pomenom farmakokinetičnih interakcij, saj trenutno ni standardnih meril sprejemljivosti, ki bi se uporabljala v zvezi s tem.

Poleg tega je za večino zdravil korelacija *in vitro* – *in vivo* trenutno negotova. Iz zgoraj navedenega izhaja, da predloženi podatki o *in vitro* učinkih alkohola na profil raztapljanja teh zdravil niso nujno zanesljiv napovednik *in vivo* delovanja, zato je treba priporočila o začasnem umiku in spremembi zdravil sprejeti samo za tista zdravila, pri katerih se pojavi tako velika *in vitro* interakcija, da za ta zdravila velja, da predstavljajo resno tveganje za bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podrobni utemeljitvi zahtevka za ponovni pregled kot primer možne klinično pomembne interakcije navedel konkurenčno zdravilo, pri katerem je sproščanje oksikodona v prisotnosti alkohola pospešeno. Podatki o konkurenčnem zdravilu, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki je zahteval ponovni pregled, so pokazali, da je pri tem zdravilu prišlo do pospešenega sproščanja zdravilne učinkovine približno 30 minut po izpostavljenosti alkoholu, 76,5 odstotka odmerka oksikodona pa naj bi se sprostilo v eni uri po izpostavljenosti alkoholu s koncentracijo okoli 24 odstotkov. Za zdravilo s takim profilom raztapljanja ne more veljati, da deluje kot formulacija s takojšnjim sproščanjem.

Podobna študija raztapljanja iz leta 2007 pa je pokazala, da je stopnja raztapljanja referenčnega zdravila (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da je to zdravilo varno) pri 60 minutah v odsotnosti alkohola dejansko višja kot stopnja raztapljanja predstavljenega konkurenčnega zdravila pri izpostavljenosti 20-odstotnemu alkoholu.

Omeniti je treba, da so predstavljeni podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o tem konkurenčnem zdravilu pokazali, da je najizrazitejši učinek alkohola pri koncentraciji alkohola med 28 in 32 odstotkov in ne pri največji testirani koncentraciji (40 odstotkov). To prav tako kaže na to, da so predstavljeni podatki omejeni.

Na podlagi zgoraj navedenih zadržkov, vključno z omejitvami obstoječih podatkov in trenutnim stanjem znanstvenega znanja, Odbor trenutno še ne more določiti splošnih priporočil za merila sprejemljivosti, ki naj bi se uporabljala v zvezi s klinično pomembnostjo farmakokinetičnih interakcij z alkoholom.

V utemeljitvi zahtevka za ponovni pregled je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da je bilo mnenje Odbora glede pristopa do interakcije z alkoholom neskladno s pristopom do interakcije s hrano.

Dobro znano je, da lahko hrana vpliva na farmakokinetične parametre zdravil. V zvezi s tem je pomembno omeniti, da so interakcije, povezane s hrano, merjene *in vivo*, kar pomeni, da podatki o učinku hrane kar najbolj natančno odražajo resnični obseg interakcije. Interakcije, povezane s hrano, se zato upoštevajo in so v korist bolnikov in predpisovalcev navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo.

Večina razpoložljivih podatkov za alkohol izhaja le iz *in vitro* testiranja, kar pomeni, da zaradi prej navedenih razlogov ne morejo biti neposredno ponovljeni *in vivo*. Ob upoštevanju, da je v predlaganem farmakodinamičnem opozorilu sočasna uporaba z alkoholom že odsvetovana, ob upoštevanju omejenih *in vitro* podatkov in težav, ki jih imajo pri njihovi interpretaciji predpisovalci, je večina članov Odbora menila, da vključitev opozorila glede farmakokinetične interakcije na podlagi

opisa *in vitro* podatkov ne bi prispevala k jasnosti sporočila bolnikom in predpisovalcev glede izogibanja sočasni uporabi z alkoholom.

Na podlagi tega se sklepa, da pristop ni neskladen, prvič zato, ker bo v primeru alkohola vedno obstajalo priporočilo, naj se zdravilo ne jemlje z alkoholom, ne glede na formulacijo. In drugič, ker v nasprotju z alkoholom, podatki v povzetku glavnih značilnosti zdravila o interakcijah s hrano odražajo rezultate *in vivo* študij in imajo zato jasno dodano vrednost za predpisovalce in bolnike.

4. Mnenje ni bilo ustrezno utemeljeno. Zlasti so bile oblikovane predpostavke o delovanju nekaterih formulacij, ki so bile utemeljene zgolj na pomožnih snoveh; pri tem CHMP ni upošteval dokazov, predloženih na ustni obravnavi dne 23. junija 2010, da so takšne predpostavke napačne.

Pričakovano povečanje stopnje raztapljanja, opaženo pri zdravilih s prirejenim sproščanjem, je posledica dejstva, da sistemi za prirejeno sproščanje v prisotnosti alkohola postanejo nestabilni. Na to vplivajo predvsem posebnosti posameznih formulacij, in sicer fizikalne lastnosti pomožnih snovi in proizvodni postopek. V primerih, ko je bila opažena najvišja stopnja *in vitro* interakcije, je bilo to mogoče razložiti z visoko topnostjo pomožnih snovi v alkoholu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v utemeljitvi zahtevka za ponovni pregled navedel tudi poročilo Smitha et al (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media (In vitro raztapljanje peroralnih tablet in kapsul s prirejenim sproščanjem v etanolnem mediju), International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96), s katerim je želel prikazati, da se brez vrednotenja podatkov ne more sklepati, da alkohol ne učinkuje na formulacije.

V svojem prvotnem mnenju CHMP ni menil, da alkohol ni učinkoval na analizirane formulacije. V mnenju je jasno navedeno, da je alkohol *in vitro* učinkoval na 50 odstotkov formulacij. Obravnavano vprašanje pa je, ali je obseg interakcij takšen, da bi lahko bil klinično pomemben in predstavljal pomembno tveganje za bolnika.

Pri tem pa je treba omeniti, da avtorji prej navedenega dela menijo, da „*in vitro raztopine sicer lahko zagotovijo dokaz o odpornosti formulacije na zaužiti alkohol*“, vendar pa niso dali nobenih priporočil glede posameznih zdravil, saj so „... potrebne dodatne raziskave, ki bi pojasnile razmerje med obliko odmerjanja, formulacijo zdravila, konfiguracijo in sproščanjem zdravila v prisotnosti etanola“.

CHMP je proučil podrobno utemeljitev zahtevka za ponovni pregled in dokaze, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter ob upoštevanju stališč poročevalcev, znanstvene razprave v odboru in sklepov ad hoc strokovne skupine ter zadržkov, ki jih je v zvezi s tem izrazil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zaključil, da so zdravila s prevleko iz polimetakrilata-trietilcitrata v normalnih pogojih uporabe škodljiva in da je treba pri ostalih zdravilih spremeniti podatke o zdravilu tako, da bodo vključevali opozorilo in priporočilo glede izogibanja sočasni uporabi z alkoholom. Odbor je tako menil, da je treba mnenje z dne 22. julija 2010 ohraniti.

Podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravila, navodil za uporabo in označevanja

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za peroralna opioidna zdravila s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za lajšanje bolečin (močne dolgotrajne bolečine, odporne na predhodna zdravljenja), ki so na trgu EU.
- Odbor je upošteval vse razpoložljive podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom.
- Odbor je menil, da se lahko farmakodinamična interakcija med opioidnimi zdravili in alkoholom pojavi neodvisno od formulacije.
- Odbor je na podlagi objavljene literature ugotovil, da pomemben delež bolnikov, ki se zdravi s temi zdravili, navkljub obstoječim opozorilom in kontraindikacijam ne preneha z uživanjem alkohola.
- Odbor je menil, da zdravila brez premaza iz polimetakrilat-trietilcitrata kot mehanizma za prirejeno sproščanje ne kažejo pomembne interakcije z alkoholom, ki bi bila pod normalnimi pogoji uporabe škodljiva.
- Odbor je menil, da se farmakodinamična interakcija z alkoholom lahko pojavi, zato mora biti v informacijah o prej navedenih zdravilih na jasn in usklajen način opisana farmakodinamična interakcija med opioidnimi zdravili in alkoholom.

Odbor je tako priporočil spremembe dovoljenja za promet z zdravilom, za katero so ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo navedena v Prilogi III.

Ker predloženi podatki za ta pregled ne zadevajo vseh zdravil, morajo pristojni nacionalni organi na podlagi mehanizmov za prirejeno sproščanje zdravil, odobrenih v posamezni državi članici, zagotoviti sprejem ustreznih ukrepov za posamezna zdravila.

Podlaga za začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za peroralna opioidna zdravila s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za lajšanje bolečin (močne dolgotrajne bolečine, odporne na predhodna zdravljenja),
- Odbor je upošteval vse razpoložljive podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom.
- Odbor je ugotovil, da se farmakodinamična interakcija med opioidnimi zdravili in alkoholom lahko pojavi neodvisno od formulacije.
- Odbor je prav tako ugotovil, da je profil raztapljanja zdravil, ki vsebujejo premaz iz polimetakrilat-trietilcitrata kot mehanizem za prirejeno sproščanje, ob prisotnosti alkohola pomembno spremenjen, kar lahko povzroči nenadzorovano hitro sproščanje večine zdravilne učinkovine, kar pomeni, da zdravilo kaže pomembno interakcijo z alkoholom, pri čemer se lahko pojavijo pomembni klinični učinki (na primer depresija dihanja in smrt).
- Odbor je na podlagi objavljene literature ugotovil, da se pomemben delež bolnikov, ki se zdravi s temi zdravili, navkljub obstoječim opozorilom in kontraindikacijam ne vzdržuje pri uporabi alkohola, zato obstoječi ukrepi za zmanjševanje tveganja tega vprašanja ne obravnavajo ustrezno.
- Odbor tudi meni, da nadaljnji ukrepi za zmanjševanje tveganja ne bi ustrezno obravnavali tega vprašanja.
- Odbor je tako ugotovil, da so bolniki, ki so izpostavljeni zgoraj navedenim zdravilom in sočasnemu vnosu alkohola, izpostavljeni bistveno večjemu tveganju, da se pri njih pojavijo hudi neželeni učinki, kot sta depresija dihanja in smrt.
- Odbor je podprl stališče, da so peroralna opioidna zdravila s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za lajšanje bolečin, ki vsebujejo premaz iz polimetakrilat-trietilcitrata kot mehanizem za prirejeno sproščanje, pri normalnih pogojih uporabe v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, škodljiva.

CHMP je tako priporočil začasni umik dovoljenja za promet za peroralna opioidna zdravila s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za lajšanje bolečin, ki vsebujejo premaz iz polimetakrilat-trietilcitrata kot mehanizem za prirejeno sproščanje (glejte Prilogo I).

Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dokaze, da je bila formulacija zdravila spremenjena ter da ima ustrezen profil sproščanja z enakim profilom kakovosti, varnosti in učinkovitosti, kot ga ima trenutno odobrena formulacija, vendar brez klinično pomembne interakcije z alkoholom. Novo formulacijo morajo odobriti pristojni nacionalni organi zadevnih držav članic (glejte Prilogo IV).