

Lek oryginalny i generyczny. Oksykodon

Original and generic drug. Oxycodone

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Lek oryginalny jest nowatorskim, innowacyjnym opracowaniem producenta. Lek odtwórczy (generyczny) jest natomiast opracowany z zamiarem zapewnienia zamienności z lekiem oryginalnym, najczęściej po przeprowadzeniu niezbędnych badań biorównoważności. Jedną z ciekawszych opcji terapeutycznych w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu jest oksykodon. Oksykodon dostępny jest aktualnie na polskim rynku jako lek oryginalny o kontrolowanym uwalnianiu i generyczny o przedłużonym uwalnianiu. Z najistotniejszych różnic między preparatami należy wymienić brak dwufazowego uwalniania opioidu z leku odtwórczego, które w przypadku leku oryginalnego umożliwia wcześniejszy, oczekiwany wzrost stężenia oksykodonu we krwi w ciągu pierwszej godziny, a następnie jego powolne uwalnianie przez 12 godzin. Dodatkowo wśród przeciwwskazań w leku generycznym należy zwrócić uwagę na nadwrażliwość na soję i orzeszki ziemne. (*Farm Współ 2014; 7: 25-31*)

Słowa kluczowe: biorównoważność, lek oryginalny i generyczny, oksykodon

Summary

An original drug is innovatively developed by the manufacturer. On the other hand, a generic drug is developed to ensure its interchangeability with the original drug, usually after the necessary bioequivalence studies have been conducted. Oxycodone is one of more interesting therapeutic options in the treatment of moderate and severe pain. It is currently available on the Polish market both as the original CR and generic PR drug. The most significant differences between the preparations include the absence of two-phase release of the opioid from the generic drug. In the original drug it causes a rapid growth in the concentration of oxycodone in the blood, followed by prolonged release of the opioid for 12 hours. Additionally, the contraindications in the generic drug include hypersensitivity to soy and peanuts. (*Farm Współ 2014; 7: 25-31*)

Keywords: bioequivalence, original and generic drug, oxycodone

Lek oryginalny według Prawa farmaceutycznego jest produktem leczniczym, wprowadzonym do stosowania w lecznictwie na podstawie pełnej dokumentacji badań chemicznych, biologicznych, farmaceutycznych, farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych. Lek generyczny natomiast jest to produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, postać farmaceutyczną i równoważność biologiczną wobec oryginalnego produktu leczniczego, potwierdzoną, jeśli

to niezbędne, właściwie przeprowadzonym badaniami dostępności biologicznej [1,2]. Badania te są przeprowadzane zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Leków Gotowych (CPMP, *Committee for Proprietary Medicinal Products*) Europejskiej Agencji Oceny Leków (EMA, *European Medicines Agency*), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), czy Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

Większe zaufanie lekarzy i farmaceutów do leków oryginalnych wynika przede wszystkim z wyników pełnych badań przedklinicznych i wszystkich faz badań klinicznych (I, II, III, IV), w których sumarycznie uczestniczy kilka tysięcy pacjentów (tabela I). W badaniu równoważności biologicznej, które ma na celu wykazać porównywalność leku generycznego z lekiem oryginalnym, uczestniczy maksymalnie 48 zdrowych ochotników. W rzadkich przypadkach (np. leki cytotoksyczne, wpływające na płodność, immunosupresyjne) badanie przeprowadzone zostaje z udziałem podobnej liczebnie grupy pacjentów. Część stałych doustnych leków generycznych o szybkim uwalnianiu z postaci farmaceutycznej (tzn. uwalniających co najmniej 85% dawki w ciągu 30 minut) jest rejestrowana nawet bez konieczności przeprowadzania badań równoważności biologicznej [3]. Przeprowadzone zostają jedynie porównawcze badania uwalniania leku *in vitro*. Takie postępowanie, określane terminem *biowaiver*, akceptuje wiele urzędów rejestracyjnych. Podstawą ubiegania się o możliwość zwolnienia z biorównoważności jest np. przynależność substancji leczniczej do klasy I Biofarmaceutycznego Systemu Klasyfikacji (BCS, ang. *Biopharmaceutical Classification System*), co oznacza, że lek bardzo dobrze się rozpuszcza i wchłania przez błony biologiczne [2,3].

Różnice między lekiem oryginalnym a generycznym

W przypadku leków doustnych za równoważne biologicznie mogą być uznane różne postacie leku, np. kapsułka i tabletki o niezmodyfikowanym uwalnianiu [1,2]. Substancja lecznicza w leku oryginalnym i odpowiedniku może występować w postaci różnych soli, estrów, eterów, izomerów, mieszanin izomerów, kompleksów lub pochodnych substancji czynnej [2,5]. O akceptowanych różnicach między lekiem oryginalnym i generycznym świadczy zakres akceptacji dla punktów końcowych (ang. *end points*) badania biorównoważności, którymi są podstawowe parametry farmakokinetyczne. Dla jednorazowego podania doustnego są to:

- AUC (ang. *area under the curve*) - pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku od czasu),
- C_{max} - stężenie maksymalne leku,
- t_{max} - czas wystąpienia stężenia maksymalnego.

Zakres akceptacji dla zlogarytmowanych wartości tych parametrów najczęściej wynosi 80-125% (tabela II). Obliczenia statystyczne wykonywane są dla stosunku wartości średniej geometrycznej parametrów farmakokinetycznych produktu badanego do referencyjnego i przy przyjęciu 90% przedziału ufności.

Tabela I. Charakterystyka poszczególnych faz badań klinicznych leku oryginalnego [4]

Table I. A characterisation of individual phases of clinical studies on the original drug [4]

faza badania klinicznego	cel badania
I	<ul style="list-style-type: none"> - lek po raz pierwszy zostaje zastosowany u ludzi - ok. kilkudziesięciu zdrowych ochotników - ustalenie tolerancji i bezpieczeństwa przyszłego leku - zebranie danych farmakokinetycznych - zwykle lek jest podawany w dawce pojedynczej w kilku stężeniach, a także w dawkach wielokrotnych w różnych odstępach czasowych
II	<ul style="list-style-type: none"> - po raz pierwszy przyszły lek jest podany chorym - ok. kilkuset pacjentów - uzyskanie informacji dot. bezpieczeństwa i skuteczności - sprawdzenie kilku dawek leku, by ustalić optymalne dawkowanie - wiele grup porównawczych (różne dawki + <i>placebo</i>) - homogenne grupy chorych z rygorystycznymi kryteriami włączenia i wyłączenia
III	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa leku w większej populacji pacjentów - z reguły badania fazy III obejmują chorych ze wskazaniem do farmakoterapii - w porównaniu do fazy II grupy chorych są bardziej zróżnicowane
IV	<ul style="list-style-type: none"> - obejmuje badania wykonywane po rejestracji produktu leczniczego - celem fazy jest poszerzenie wiedzy na temat zastosowania leku w już zaakceptowanych wskazaniach

Tabela II. Proponowane kryteria akceptacji dla AUC i C_{max} w badaniach równoważności biologicznej [6]
 Table II. The suggested acceptance criteria for the AUC and C_{max} in bioequivalence studies [6]

większość produktów leczniczych	leki o wąskim indeksie terapeutycznym	leki o dużej zmienności osobniczej	leki dermatologiczne
80-125%	90-111%	70-143%	80-125% dla AUC 70-143% dla C_{max}

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia od czasu

C_{max} – stężenie maksymalne leku

W niektórych sytuacjach, gdy nie ma to znaczenia klinicznego, lek generyczny może istotnie różnić się od leku referencyjnego szybkością procesu wchłaniania, czyli t_{max} (o czym informuje producent). Nie powinno to jednak dotyczyć m.in. leków przeciwbólowych, przeciwastmatycznych, przeciwpadaczkowych, w przypadku których czas wystąpienia działania leku jest szczególnie istotny. Nie zawsze jednak ten warunek zostaje spełniony w praktyce. Szalek i wsp. w badaniu dotyczącym farmakokinetyki dwóch preparatów generycznych zawierających paracetamol wykazali u pacjentów po resekcji żołądka, że analizowane leki niestety różniły się istotnie czasem wystąpienia stężenia maksymalnego (t_{max} : 1,7 vs. 0,5 h; $p < 0,0001$) oraz wartością C_{max} (9,5 vs. 12,8 mg/L; $p = 0,0517$), co oznacza w przypadku jednego z preparatów odtwórczych zbyt późne działanie przeciwbólowe i zbyt niskie stężenia [7].

Kolejną dopuszczalną różnicą w leku generycznym jest skład i ilość substancji pomocniczych. Producent leku odtwórczego jest zobowiązany wykazać, że zastosowana kompozycja substancji pomocniczych nie wpływa na stabilność, rozpuszczalność i farmakokinetykę leku, ale także na pasaż żołądkowo-jelitowy. Należy jednak pamiętać, że uwalnianie leku zależy od takich czynników jak wzajemny stosunek między substancjami pomocniczymi, jak również substancjami pomocniczymi a substancją leczniczą. Bywa jednak, że negatywny efekt zastosowanych innych substancji pomocniczych jest obserwowany dopiero po rejestracji leków, przy okazji porównawczych badań farmakokinetycznych u pacjentów. Chen i wsp. wykazują w swoim badaniu, że w przypadku ranitydyny zastosowanie sorbitolu zamiast sacharozy powodowało redukcję AUC i C_{max} leku odpowiednio o 50 i 45%, a w przypadku metoprololu – zmniejszenie C_{max} o 23% [8]. Wybór zatem odpowiednich substancji pomocniczych jest bardzo ważny, ponieważ rzutuje na dostęp-

ność biologiczną leku. Zmiana substancji pomocniczej w leku generycznym może być także przyczyną działań niepożądanych. Dueñas-Laita i wsp. wykazują, że dodatek soi do generycznego omeprazolu był przyczyną anafilaksji u dwóch analizowanych pacjentek, które wcześniej stosowały omeprazol oryginalny bez żadnych komplikacji [9]. Przy wprowadzeniu laktozy zamiast siarczanu wapnia w preparatach zawierających fenytoinę dochodziło natomiast do zwiększenia rozpuszczalności leku przeciwpadaczkowego i w efekcie do objawów zatrucia u pacjentów [10]. Brak skuteczności, czy większa liczba działań niepożądanych po generycznych preparatach leków przeciwpadaczkowych, jest przedmiotem dyskusji w licznych publikacjach [11-13]. Burkhardt i wsp. podają, iż po zmianie preparatu oryginalnego na generyczny obserwowano u pacjentów spadek średniego stężenia fenytoiny z 17,7 do 12,5 mg/L i w konsekwencji zwiększenie częstości napadów padaczkowych [13]. Innym opublikowanym przykładem spadku efektywności leczenia po zamianie na preparat odtwórczy jest klozapina, lek przeciwpsychotyczny z grupy benzodiazepin, stosowany w leczeniu schizofrenii. Konsekwencją braku skuteczności leczenia w przedstawionych przypadkach był nawrót objawów psychotycznych i konieczność hospitalizacji. Powrót pacjentów do preparatu oryginalnego umożliwił stabilizację choroby [14]. Stąd wielu lekarzy zaleca ostrożność przy zamianie preparatu oryginalnego na odtwórczy, szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Według analizy FDA wśród 85 odtwórczych preparatów piroksykamu z 21 krajów jedynie 8 było równoważnych biologicznie [10].

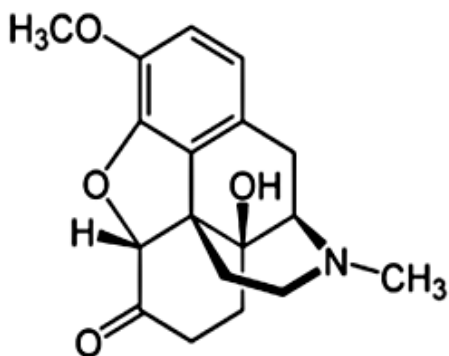
Przyczyna różnic leków odtwórczych może także tkwić w ich odmiennej stabilności. Na przykład meropenem oryginalny jest stabilny w temperaturze pokojowej 8 h, natomiast meropenem generyczny zaledwie 1 h [15]. W najczęściej stosowanym schemacie dawkowania antybiotyku uwzględniającym półgodzinny

wlew dożylny, skrócona stabilność leku odtwórczego nie ma znaczenia, jednak przy rekomendowanych infuzjach trwających trzy godziny zastosować można tylko preparat oryginalny [15].

Podsumowując, różnice między preparatem odtwórczym i oryginalnym mogą wynikać z szeregu czynników. Należą do nich fizykochemiczne właściwości substancji leczniczej (np. mikronizacja, stopień uwodnienia), postaci leku (np. substancje pomocnicze, rodzaj otoczki, środki dyspergujące, systemy uwalniania leków o przedłużonym lub kontrolowanym uwalnianiu), a także proces wytwarzania produktu leczniczego (np. granulacja, siła kompresji w metodach tabletkowania) [10].

Oksykodon

Jedną z ciekawszych opcji terapeutycznych w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu jest oksykodon, półsyntetyczny opioid, który aktualnie jest dostępny na polskim rynku lekowym jako lek oryginalny i generyczny. Lek stanowi skuteczną alternatywę dla powszechnie stosowanego silnego opioidu, jakim jest morfina, zwłaszcza że wykazuje silniejszy efekt analgetyczny oraz mniej działań niepożądanych (nudności, wymioty, objawy ze strony oun) [16, 17]. Oksykodon charakteryzuje się też lepszą dostępnością biologiczną (F) po podaniu doustnym ($F_{\text{oksykodon}} = 60\text{-}87\%$, $F_{\text{morfina}} = 20\text{-}30\%$), co jest wynikiem obecności grupy metylowej w pozycji 3 zamiast grupy hydroksylowej obecnej w morfinie (rycyna 1).



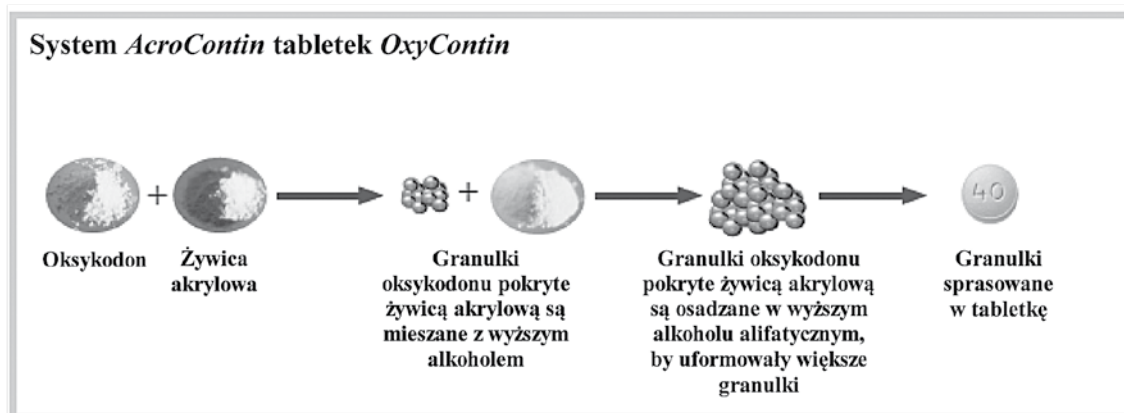
Rycyna 1. Budowa chemiczna oksykodonu
Figure 1. The chemical structure of oxycodone

Oksykodon swój efekt farmakologiczny osiąga przez wpływ na receptory μ , κ i δ w mózgu oraz rdzeniu kręgowym [16,18]. Efektywność leku

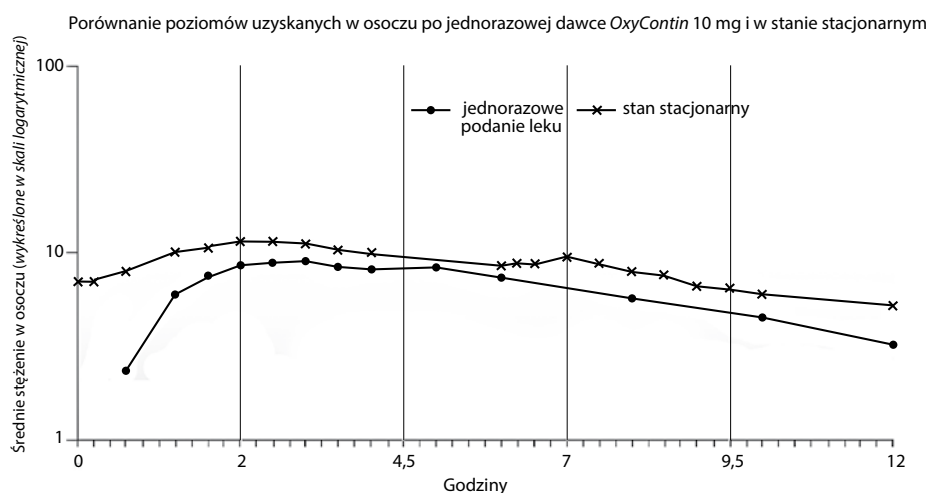
wykazano w licznych badaniach klinicznych. Jest z dużym powodzeniem stosowany w terapii bólu pooperacyjnego, ostrego i przewlekłego a zważywszy na jego profil receptorowy (powinowactwo m.in. do receptorów κ) wyróżnia się spośród opioidów wysoką skutecznością w leczeniu bólu trzewnego [17].

Oryginalny oksykodon jest dostępny w Polsce w postaci dożylniej (*OxyNorm* 10 mg/mL, 20 mg/2 mL), szybko działającego roztworu doustnego (*OxyNorm* 5 mg/ml) oraz tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (*OxyContin* 5, 10, 20, 40, 80 mg). Szczególnie cenną postacią oksykodonu jest postać o kontrolowanym działaniu, która daje możliwość zredukowania częstości aplikacji do dwóch razy na dobę. Modyfikacja formulacji *OxyContin* oparta jest na systemie *AcroContin*[®], w którym podwójna otoczka polimerowa umożliwia dwufazowy proces absorpcji leku, z początkowo krótkim biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 0,6 godziny w odniesieniu do ok. 40% substancji czynnej i dłuższym okresem półtrwania wynoszącym 6,9 godziny dla pozostałej dawki (ok. 60% substancji czynnej) [19]. Budowę systemu *AcroContin*[®] przedstawiono na rycinie 2.

Budowa otoczki w oryginalnym preparacie *OxyContin* chroni przed efektem *dose dumping*, a więc uderzeniowym uwolnieniem całej dawki oksykodonu na skutek zwiększonej rozpuszczalności niektórych związków chemicznych stosowanych w systemach przedłużonego lub kontrolowanego uwalniania (np. pod wpływem przyjęcia leku z alkoholem). W badaniach *in vitro* wykazano stabilność postaci leku *OxyContin* i porównywalną kinetykę uwalniania opioidu w medium akceptorowym z roztworem alkoholu w zakresie stężeń 0-40% [21]. Jednak dla kilku innych preparatów zawierających opioid wykazano zwiększone ryzyko uszkodzenia postaci leku i uwolnienie potencjalnie śmiertelnej dawki leku, dlatego EMA m.in. zawiesiła pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków o zmodyfikowanym uwalnianiu, w których system uwalniania zawiera powłokę z polimetakrylanu i trietylocytrynianu [22]. Smith i wsp. [23] sugerują także ostrożność w stosowaniu preparatów generycznych zawierających opioidy w postaci o przedłużonym działaniu. Autorzy badania wykazali bowiem dla wybranych preparatów zwiększoną rozpuszczalność *in vitro* w środowisku alkoholu. Wykazują, że przy jednoczesnej konsumpcji leku i alkoholu istnieje u pacjenta realne ryzyko poważnych działań niepożądanych, w tym zagrażającej życiu depresji oddechowej.



Rycina 2. Budowa systemu *AcroContin*[®] [20]
 Figure 2. The structure of *AcroContin*[®] delivery system [20]



Rycina 3. Stężenie oksykodonu w osoczu po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarym [20]
 Figure 3. The concentrations of oxycodone after single administration and at steady-state [20]

W teście, w którym medium akceptorowym był 40% roztwór alkoholu, po 60 minutach dochodziło do uwolnienia prawie 80% oksykodonu z testowanego leku generycznego, a więc około dwukrotnie więcej niż z preparatu *OxyContin* [23].

Różnice między oksykodonom oryginalnym i odtwórczym, dostępnym na polskim rynku lekowym, dotyczą m.in. uwalniania substancji czynnej, wskazań zarejestrowanych oraz przeciwwskazań do stosowania. W preparacie generycznym brak jest dwufazowego systemu uwalniania opioidu. Takie uwalnianie oksykodonu przy zastosowaniu systemu

AcroContin[®] w preparacie oryginalnym umożliwia szybszy i wcześniejszy, oczekiwany wzrost stężenia oksykodonu we krwi w ciągu pierwszej godziny, a następnie jego powolne i stabilne uwalnianie przez 12 godzin, ze zminimalizowaniem fluktuacji stężeń w stanie stacjonarym (rycina 3). Takie działanie przekłada się na szybką redukcję bólu i utrzymanie przedłużonego w czasie efektu analgetycznego [20]. Producent leku generycznego informuje jedynie, że stężenie maksymalne oksykodonu jest osiągnięte po ok. 3 godzinach od przyjęcia leku [24].

W stanie równowagi stężenia oksykodonu w osoczu utrzymują się na stałym poziomie w całym przedziale dawkowania [20].

Różnice pomiędzy oksykodonem oryginalnym i generycznym są także w zarejestrowanych wskazaniach. Zgodnie z art. 44 ust.1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, lek może zostać zamieniony, gdy są spełnione poniższe kryteria:

- taka sama nazwa międzynarodowa substancji czynnej,
- taka sama dawka,
- taka sama postać i taka sama dawka, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych,
- takie samo wskazanie terapeutyczne.

OxyContin® posiada wskazanie „ból od umiarkowanego do silnego nasilenia” [19], natomiast OxyDolor®: „silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi” [24].

Kolejna różnica między lekami znajduje się wśród przeciwwskazań. W leku generycznym występuje dodatkowo przeciwwskazanie do stosowania w przypadku nadwrażliwości na soję i orzeszki ziemne [24]. Ze

względu na dość częste występowanie tej alergii pokarmowej pacjent powinien zostać poinformowany o tym istotnym przeciwwskazaniu. Konsekwencją bowiem przyjęcia leku przez chorego z uczuleniem na soję i/lub orzechy ziemne może być wstrząs anafilaktyczny, co zostało udokumentowane w piśmiennictwie [9,25,26].

Mając na uwadze akceptowalne różnice między lekiem generycznym i oryginalnym, liczne czynniki technologiczne wpływające na uwalnianie leku z postaci o przedłużonym lub kontrolowanym uwalnianiu oraz opublikowane przykłady braku efektywności preparatów generycznych należy szczególnie wnikliwie obserwować skuteczność i działania niepożądane leków odtwórczych u pacjentów.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Współpraca z firmą Mundipharma

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Prawo farmaceutyczne z 6 września 2001 roku (Dz. U. Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.)
2. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. London, 20 January 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
3. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf
4. Walter M. Badania kliniczne. Oinpharma Sp. z o.o., Warszawa, 2004.
5. Marzec A. Badania dostępności i równoważności biologicznej. Oinpharma, Warszawa, 2007.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
7. Szalek E, Kamińska A, Murawa D, Połom K, Urbaniak B, I wsp. Comparison of the pharmacokinetics of paracetamol from two generic products in patients after total gastric resection. *Pharmacol Rep* 2011;63(6):1518-25.
8. Chen ML, Straughn AB, Sadrieh N, Meyer M, Faustino PJ, Ciavarella AB, et al. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. *Pharm Res* 2007;24:73-80.
9. Dueñas-Laita A, Pineda F, Armentia A. Hypersensitivity to generic drugs with soybean oil. *N Engl J Med* 2009;361(13):1317-8.
10. Janicki S, Sznitowska M, Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, 2001.
11. Bialer M1, Midha KK. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):941-50.
12. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003;25(6):1578-92.
13. Burkhardt RT1, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63(8):1494-6.

14. Mofsen R1, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001;23(10):1720-31.
15. Rybicki Z. Antybiotykoterapia w problematyce zakażeń szpitalnych. Lublin: Makmed; 2013.
16. Szałek E, Grzeškowiak E. Oksykodon - efektywne leczenie bólu. *Anest Ratow* 2012;6:350-4.
17. Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego. *Anest Ratow* 2011;5:118-21.
18. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109(4):1279-83.
19. OxyContin. Charakterystyka produktu leczniczego.
20. Dane producenta leku OxyContin (Mundipharma/Purdue/NAPP).
21. Szałek E. Opioidy w doustnych postaciach o przedłużonym uwalnianiu a efekt dose dumping pod wpływem alkoholu. *Anest Ratow* 2013;7:350-5.
22. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099180.pdf
23. Smith KJ, Prater DA, Leuner C, Walden M. The potential and significance of the interaction of ethanol with oral prolonged release opioid products. 4th World Congress, World Institute of Pain, Budapest, Hungary, September 25-28, 2007. Poster Number 2108.
24. Oxydolor. Charakterystyka produktu leczniczego.
25. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC). PUBLIC STATEMENT ON THE ALLERGENIC POTENCY OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING SOYA OR PEANUT PROTEIN. London, 12 January 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089954.pdf
26. Wiesner AM, Romanelli F, Stratman RC, Smith KM. Implication of food allergies and intolerances on medication administration. *Orthopedics* 2008;31(2):149-52.