

BILAG II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for suspendering / ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af niveau III på WHO's skala for smertebehandling (intens vedvarende smerte, som er resistent over for tidligere anvendte lægemidler) (se bilag I)

1. Indledning

Den 18. september 2009 indbragte Europa-Kommissionen en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

I forbindelse med proceduren for markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende oxycodon blev der gjort opmærksom på mulige forskelle i sikkerhedsprofilen for originallægemidlet og de generiske lægemidler med hensyn til interaktion med alkohol. Europa-Kommissionen anmodede derpå CHMP om at bestemme, hvorvidt der er behov for at træffe særlige foranstaltninger for at håndtere konsekvenserne af interaktionen mellem stærke opioide orale lægemidler med modificeret udløsning og alkohol.

Europa-Kommissionen anmodede således CHMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for godkendte orale lægemidler med modificeret udløsning omfattet af WHO's niveau III-skala for smertebehandling (intens vedvarende smerte, som er resistent over for tidligere anvendte lægemidler) (indeholdende morfin, oxycodon, fentanyl og hydromorphon) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Lægemidler med modificeret udløsning er komplekse doseringsformer, der er udviklet til at frigive lægemidler på en kontrolleret måde for at opnå den ønskede effekt og de ønskede sikkerhedsprofiler. Hvis systemet til modificeret udløsning påvirkes af en ekstern faktor eller et eksternt stof (som for eksempel alkohol), er det imidlertid muligt, at en stor mængde af det aktive stof frigives inden for kort tid, så det svarer til en doseringsform med umiddelbar udløsning. Denne effekt kaldes "dosisdumping".

For at vurdere sandsynligheden for dosisdumping for hvert lægemiddel blev indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler omfattet af niveau III på WHO's skala for behandling af stærk smerte anmodet om at indsende data om deres lægemidler. Niveau III på WHO's skala omfatter fentanyl, hydromorphon, morfin og oxycodon, men der er på nuværende tidspunkt ikke godkendt nogen orale lægemidler med modificeret udløsning indeholdende fentanyl i EU, idet oral indgivelse af fentanyl ikke er mulig på grund af en markant førstepassage-effekt.

2. Kvalitetsspørgsmål

Der blev indsendt opløsningsdata for to forskellige systemer til kontrolleret udløsning af hydromorphon, fire forskellige systemer til kontrolleret udløsning af oxycodon og syv forskellige systemer til kontrolleret udløsning af morfin.

Blandt de testede lægemidler blev det påvist, at 50 % af formuleringerne blev påvirket af alkoholopløsninger in vitro. Alkoholens effekt på opløsningshastigheden var i de fleste tilfælde mild, bortset fra én morfinformulering (morfinkapsler til indtagelse én gang daglig). Denne morfinformulering med polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk som mekanisme til modificeret udløsning er blevet identificeret som et lægemiddel, hvor der kan forekomme dosisdumping, når det tages sammen med alkohol. In vitro-dataene viste, at 80 % af lægemidlet blev frigivet inden for 15 minutter i 20 % alkoholopløsning. Formuleringen baseret på polymethacrylat-triethylcitrat er yderst følsom over for alkohol, idet dens egenskaber til modificeret udløsning ødelægges kort tid efter eksponering, hvilket får den til at ligne en formulering med umiddelbar udløsning.

Et lægemiddel indeholdende hydromorphon og et depotsystem bestående af ammonio methacrylate copolymer type B (Eudragit RS) viste også en signifikant effekt ved høje alkoholkoncentrationer ved in vitro-opløsning. Dette lægemiddel er aldrig blevet markedsført.

De resterende systemer blev ikke signifikant påvirket af alkohol.

3. Kliniske aspekter

Der blev for de fleste af de vurderede lægemidlers vedkommende kun indsendt in vitro-data. I et begrænset antal tilfælde forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen endvidere resultaterne af in vivo-undersøgelser og/eller en gennemgang af indberetninger om utilsigtede hændelser, som kunne have været forbundet med samtidig indtagelse af alkohol.

In vivo-undersøgelser foretaget med en hydromorphonformulering baseret på ammonio methacrylate copolymer type B (Eudragit RS) bekræftede de eksisterende in vitro-data, som indikerede, at formuleringen påvirkedes af alkohol.

En anden undersøgelse, der blev foretaget med en hydromorphonformulering baseret på en formulering af celluloseacetat 398-10 og Macrogol 3350 bekræftede konklusionerne fra in vitro-undersøgelserne om, at effekten af samtidig tilført alkohol på de farmakokinetiske parametre er forholdsvis begrænset.

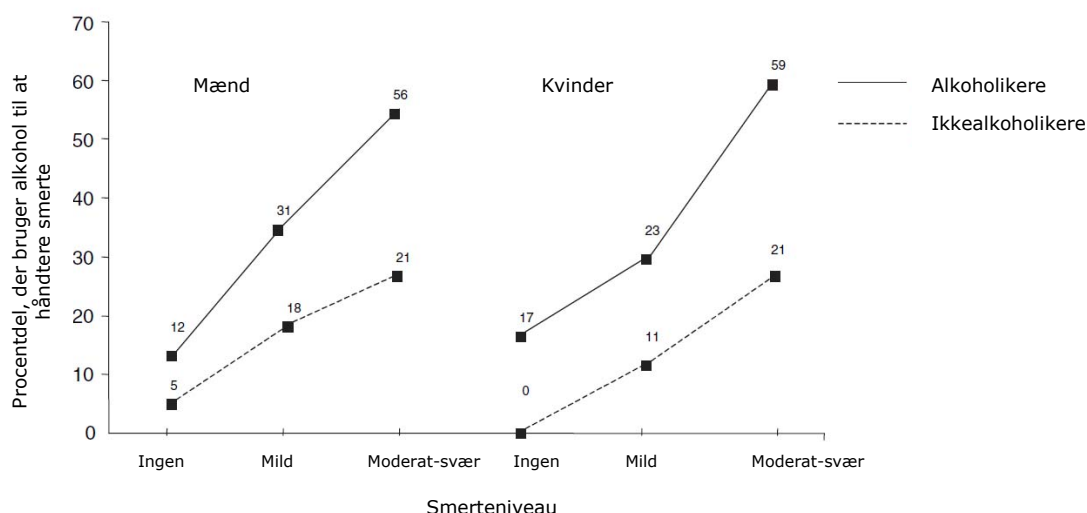
Resultaterne af den eneste undersøgelse af et morfinlægemiddel (formulering af ethylcellulose N-50, methacrylsyre copolymer type C, polyethylenglycol 6000 og diethylphthalat) indikerer, at en forholdsvis stor mængde alkohol næsten ingen effekt havde in vivo.

Der er blevet indberettet et lille antal tilfælde af interaktion mellem alkohol og opioide lægemidler. Størstedelen af indberetningerne vedrørte forsætlig overdosis eller misbrug i kombination med andre lægemidler, og nogle havde dødelig udgang. I betragtning af, hvilken type lægemidler og patientpopulation der er berørt, anerkendes det, at der sker en betydelig underindberetning.

Indtagelse af alkohol er almindeligt blandt patienter med kroniske smerter, idet det reducerer smerteopfattelsen. I faglitteraturen henvises der til indtagelse af alkohol som en hjælpemekanisme til at håndtere den stress, der er forbundet med smerte.

Dette kan yderligere forværres af den kendsgerning, at mange patienter med kroniske smerter også lider af depression. Samtidig tilstedeværelse af depression og smerter har en langt større indvirkning end hver af disse lidelser alene, og hos patienter med smerter er depression forbundet med flere smertesteder, større smerteintensitet, længerevarende smerter og større sandsynlighed for ringe respons på behandling (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 oktober; 70(8): 890-897).

Sammenhængen mellem smerter og druk blev evalueret af Brennan et al. i en kohorte med 401 ældre patienter med forskellig drikkeadfærd (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Der indgik både alkoholikere og ikkealkoholikere. Både alkoholikere og ikkealkoholikere indberettede at bruge alkohol til at håndtere smerte, i sidstnævnte gruppe dog i mindre grad (se figur 1). Smerte ved baseline var en væsentlig prædiktiv faktor for alkoholforbrug i den treårige opfølgingsperiode.



Figur 1 Brug af alkohol til at håndtere smerte blandt alkoholikere og ikkealkoholikere

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

Selv om det kan fremføres, at patienter måske i mindre grad bruger alkohol som selvmedicinering, hvis de modtager tilstrækkelig behandling med analgetika som opioider, afslører resultaterne af en nyligt offentliggjort dansk sundhedsundersøgelse (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) et andet adfærdsmønster. Deltagerne i denne undersøgelse blev bedt om at oplyse, hvor mange alkoholgenstande de havde indtaget i løbet af den seneste uge, og hvor hyppigt de havde været på druk i løbet af den seneste måned (5 292 respondenter). Cirka 20 % af respondenterne indberettede kroniske smerter (>6 måneder). Sammenhængen mellem kroniske smerter og alkoholforbrug opsummeres i tabellen nedenfor.

Tabel 2

Resultaterne af en multivariat logistisk regressionsanalyse viser sammenhængen mellem kroniske smerter og alkoholforbrug.

	%	Or ^a	95 % CI	n
<i>Stort alkoholforbrug^b</i>				
I alt	14.2			5159
Kroniske smerter og bruger opioider	10.8	0.71	0.39-1.31	119
Kroniske smerter og bruger ikke opioider	13.5	0.91	0.74-1.13	943
Ingen kroniske smerter	14.4	1		4097
<i>På druk mindst én gang om måneden^c</i>				
I alt	48.8			5186
Kroniske smerter og bruger opioider	22.3	0.36	0.22-0.57	120
Kroniske smerter og bruger ikke opioider	42.5	0.87	0.74-1.02	953
Ingen kroniske smerter	50.9	1		4113
<i>Indtager alkohol mindre end én gang om måneden</i>				
I alt	17.1			5178
Kroniske smerter og bruger opioider	33.1	2.41	1.58-3.67	120
Kroniske smerter og bruger ikke opioider	21.9	1.44	1.19-1.73	951
Ingen kroniske smerter	15.6	1		4107

^a Justeret for køn, alder og kombineret skole- og erhvervsuddannelse.

^b Ugentligt forbrug: mænd: >21 genstande; kvinder: >14 genstande.

^c Fem genstande eller derover ved samme lejlighed.

Patienter, der behandles med opioider, har tendens til at drikke mindre alkohol end patienter, som slet ikke bruger opioider. En væsentlig procentdel af patienterne med kroniske smerter, og som bruger opioider, indberetter imidlertid stadig et højt alkoholforbrug (10,8 %) og druk mindst én gang om måneden (22,3 %), på trods af de eksisterende advarsler.

4. Benefit / risk-forholdet

Efter behandling af alle de indsendte data kan det konkluderes, at langt størstedelen af de orale opioide lægemidler med modificeret udløsning i EU ikke udviser en klinisk signifikant interaktion med alkohol.

Mens der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion med alkohol uanset formulering, vil en farmakokinetisk interaktion i de fleste tilfælde ikke være klinisk signifikant og berettiger til foranstaltninger ud over den foreslåede ordlyd for produktinformationen. 50 % af de vurderede

formuleringer påvirkes af alkoholopløsninger in vitro, men i de fleste tilfælde er alkoholens effekt på opløsningshastigheden mild.

Undtaget herfra er én morfinformulering, hvor **polymethacrylat-triethylcitrat**-overtræk anvendes som mekanisme til modificeret udløsning, og hvor dosisdumping kan forekomme, når formuleringen tages sammen med alkohol. Opløsningsprofilen for dette lægemiddel (80 % opløst stof inden for 15 minutter i 20 % alkohol) overskrider grænsen i Den Europæiske Farmakopé for lægemidler med konventionel udløsning (NLT 75 % opløst aktivt stof inden for 45 minutter). Idet lægemidlet baseret på denne mekanisme til udløsning er beregnet til dosering én gang daglig, er indholdet af morfin desuden højt, hvorfor risikoen for utilsigtede hændelser som følge af dosisdumping også er højere.

Der blev også observeret en signifikant effekt i en hydromorphonformulering beregnet til indtagelse én gang daglig, som ikke markedsføres i EU.

I lyset af de eksisterende data, herunder offentliggjorte data om brugen af alkohol hos patienter, der modtager behandling med opioider, er udvalget af den opfattelse, at de nuværende advarsler og kontraindikationer ikke er tilstrækkelige til at beskytte patienterne mod den væsentlige alkoholinteraktion, der er observeret ved polymethacrylat-triethylcitrat-formuleringen. Udvalget mener endvidere, at yderligere minimeringsforanstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville afhjælpe denne betænkelighed.

Patienter, der tager denne bestemte formulering, har således en væsentlig højere risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger, såsom respirationsdepression eller død.

Der blev ikke identificeret nogen væsentlig risiko for dosisdumping på grund af indtagelse af alkohol for nogen andre stærke opioide orale lægemidler med modificeret udløsning på det europæiske marked (formuleringer, som ikke indeholder polymethacrylat-triethylcitrat). For alle disse lægemidler kan der imidlertid forekomme en farmakodynamisk interaktion, og dette bør på konsekvent vis fremgå af produktinformationen for alle lægemidlerne. Advarsler og henvisninger til denne interaktion fremgår allerede af produktresuméet for størstedelen af lægemidlerne, men ordlyden bør harmoniseres for at sikre, at der skabes det samme bevidsthedsniveau.

Vurderingen inden for rammerne af denne procedure gav et overblik over de systemer til modificeret udløsning, der anvendes i orale opioide lægemidler i EU. Ikke alle indehavere af markedsføringstilladelse for orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af niveau III på WHO's skala for smertebehandling på det europæiske marked indsendte data, og det kan derfor ikke garanteres, at alle godkendte lægemidler i EU er blevet vurderet. De nationale kompetente myndigheder skal derfor på baggrund af mekanismen til modificeret udløsning i de lægemidler, der er godkendt i deres medlemsstat, bestemme, hvilke passende foranstaltninger der skal træffes for det enkelte lægemiddel.

5. Revurderingsprocedure

Efter CHMP's udtalelse af 22. juli 2010 fremsendte en af indehaverne af markedsføringstilladelsen detaljerede begrundelser for en revurdering af udtalelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav udtryk for følgende synspunkter:

1. CHMP havde ikke taget spørgsmålet op om den yderligere risiko for patienter, som depotformuleringer af opioider udgør, eftersom de viser en større modtagelighed for alkohol sammenlignet med referencelægemidlet, men ikke giver nogen yderligere patientfordele.
2. I udtalelsen var der ikke taget højde for den tidligere rådgivning fra CHMP's egne arbejdsgrupper, nemlig EWP og QWP, som CMD(h) havde anmodet om, og den indeholdt heller ikke nogen rimelige grunde til at se bort fra denne rådgivning.
3. CHMP's konklusioner var vilkårlige. For det første indeholder udtalelsen ikke nogen informationer om de godkendelseskriterier, der skal anvendes i forbindelse med den kliniske signifikans af de farmakokinetiske interaktioner med alkohol. For det andet er CHMP's tilgang til interaktionen med alkohol ikke konsekvent i betragtning af dens tilgang til interaktionerne med fødevarer.

4. Udtalelsen var ikke ordentligt begrundet. Der blev navnlig fremsat postulater om nogle formuleringers adfærd udelukkende på grund af hjælpestofferne. I den forbindelse tog CHMP ikke højde for den evidens, der blev givet under den mundtlige høring den 23. juni 2010 for, at sådanne postulater er forkerte.

I forlængelse af anmodningen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen indkaldte CHMP til et ad hoc-ekspertmøde med eksperter i teknologi/formuleringsvidenskab, farmakokinetik og klinisk/medicinsk praksis for på et høringsgrundlag at give svar på specifikke spørgsmål, der vedrører grundene til revurderingen.

Efter at have vurderet de detaljerede årsager til en revurdering, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde oplyst, rapportørernes vurderingsrapporter, konklusionerne fra ad hoc-ekspertmødet, de bekymringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde givet udtryk for med hensyn til konklusionerne fra ad hoc-ekspertmødet, og alle de oplysninger, der var blevet fremsendt under indbringelsesproceduren, drøftede CHMP de enkelte fremlagte grunde:

- 1. CHMP havde ikke behandlet spørgsmålet om den yderligere risiko for patienter, som depotformuleringer af opioider udgør, eftersom de viser en større modtagelighed for alkohol sammenlignet med referencelægemidlet, men ikke giver nogen yderligere patientfordele.**

CHMP tog spørgsmålet om den yderligere risiko for patienterne op i sin indledende udtalelse, og som følge heraf blev der vedtaget en anbefaling for at suspendere og reformulere de formuleringer, hvor interaktionen var så stor, at lægemidlerne i det store og hele minder om formuleringer med umiddelbar udløsning (selv om de indeholder en opioiddosis, som passer til en formulering med modificeret udløsning). I den forbindelse kan den kendsgerning, at lægemidlet skal bruges én eller to gange om dagen, være vigtig i betragtning af den højere dosis, der som regel er indeholdt i formuleringer beregnet til indtagelse én gang om dagen.

Desuden vedtog CHMP, at der for alle andre lægemidler på det europæiske marked skulle medtages en farmakodynamisk advarsel. Dette begrundes med, at der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion mellem opioide lægemidler og alkohol uanset formulering. Udvalget drøftede ligeledes muligheden for at medtage en farmakokinetisk advarsel i de tilfælde, hvor der kunne være mistanke om en vis grad af yderligere formuleringsinteraktion. Det blev i den forbindelse bemærket, at in vitro/in vivo-sammenhængen er uklar i de fleste tilfælde, og derfor ville det være forkert at antage, at der er en farmakokinetisk interaktion. Dette påvises klart af de eksisterende data for et specifikt lægemiddel, for hvilket in vitro-interaktionen er signifikant, men hvor der ikke var nogen signifikant forskel mellem de farmakokinetiske parametre mellem de personer, der tog lægemidlet med vand eller med alkohol (ethylcellulose N-50, methacrylsyre copolymer type C, polyethylenglycol 6000 og diethylphthalatprodukt).

Udvalget overvejede ligeledes, om det ville være nyttigt for ordinerende læger og patienter, at der blev medtaget en farmakokinetisk advarsel i produktinformationen, hvor der henvises til in vitro-data. I betragtning af at det i den foreslåede farmakodynamiske advarsel allerede frarådes at indtage lægemidlet sammen med alkohol, og i betragtning af at in vitro-dataene er begrænsede, og at de er vanskelige for de ordinerende læger at fortolke, var flertallet i udvalget af den opfattelse, at tilføjelsen af en advarsel om farmakokinetisk interaktion på baggrund af en beskrivelse af in vitro-dataene ikke ville fremme budskabets klarhed til patienter og ordinerende læger, når det gælder nødvendigheden af at undgå samtidig brug med alkohol.

- 2. I udtalelsen var der ikke taget højde for den tidligere rådgivning fra CHMP's egne arbejdsgrupper, nemlig EWP og QWP, som CMD(h) havde anmodet om, og den indeholdt heller ikke nogen rimelige grunde til at se bort fra denne rådgivning.**

Da CHMP vedtog sin udtalelse af 22. juli 2010 om denne procedure, var udvalget fuldstændigt klar over de forskellige arbejdsgruppers holdninger. QWP rådede til, at formuleringerne om muligt skulle udvikles på en sådan måde, at den fysisk-kemiske uforenelighed med alkohol undgås. Hvis dette ikke er muligt, rådede QWP til medtagelsen af en anden ordlyd i produktinformationen. Spørgsmålet om, hvad der kunne betragtes som en klinisk signifikant interaktion med alkohol, blev det overladt til EWP at overveje. EWP rådede til at tage det værste tænkelige scenario i betragtning, herunder en opholdstid i maven på 1-2 timer og en potentiel eksponering for høje koncentrationer af alkohol. Som følge heraf anbefalede EWP at overveje mærkningsadvarsler og risikostyringsstrategier i de tilfælde, hvor der ses en fremskyndet frigivelse af lægemidlet.

I sine detaljerede begrundelser for en revurdering henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til en statistisk analyse, som bekræfter forskellig adfærd ved tilstedeværelse af alkohol for et generisk lægemiddel og originallægemidlet. Dette aspekt ligger uden for denne procedures anvendelsesområde og giver ikke nogen relevante informationer i det spørgsmål, der er tale om. I denne revurdering er det vigtigste ikke at bekræfte, at det generiske lægemiddel og originallægemidlet er bioækvivalente, men at overveje, om den observerede in vitro-virkning udgør en uacceptabel risiko for patienterne.

I sin vurdering tog udvalget de data i betragtning, der var fremsendt i forbindelse med de forskellige tidsfrister. En større interaktion efter alkoholindtagelse bliver mindre og mindre sandsynlig, efterhånden som tiden går, på grund af fortyndingseffekten af mavesekretorer og spyt og på grund af den gastriske tømning. Dette fremgår af målinger af de gastriske og duodenale ethanolniveauer efter indtagelsen af alkohol hos raske frivillige. De gastriske ethanolkoncentrationer faldt hurtigt efter indtagelsen af alkohol, nemlig med 70 % på 10 minutter (Levitt et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Hvis der indtages føde, forsinkes den gastriske tømning af alkohol, men den er stadig signifikant (50-60 % på 1 time, Levitt, 1997, og Cortot et al., *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. CHMP's konklusioner var vilkårlige. For det første indeholder udtalelsen ikke nogen informationer om de godkendelseskriterier, der skal anvendes i forbindelse med den kliniske signifikans af de farmakokinetiske interaktioner med alkohol. For det andet er CHMP's tilgang til interaktionen med alkohol ikke konsekvent i betragtning af dens tilgang til interaktionerne med fødevarer.

Udtalelsen indeholder ingen informationer om de godkendelseskriterier, der skal anvendes i forbindelse med den kliniske signifikans af de farmakokinetiske interaktioner, fordi der i øjeblikket ikke er nogen standardgodkendelseskriterier, som skal anvendes i den sammenhæng.

Hertil kommer, at IVIV-sammenhængen på nuværende tidspunkt er usikker for de fleste lægemidler. Som det fremgår af ovenstående, er data fremlagt om in vitro-virkningerne af alkohol på disse lægemidlers opløsningsprofil ikke nødvendigvis en pålidelig indikator for in vivo-adfærd, og derfor bør anbefalinger såsom lægemidlnes suspendering og reformulering udelukkende vedtages for lægemidler, for hvilke in vitro-interaktionen er af en sådan størrelsesorden, at lægemidlerne anses for at udgøre en alvorlig risiko for patienterne.

I sine detaljerede begrundelser for en revurdering henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til et konkurrerende lægemiddel, hvor frigivelsen af oxycodon fremskyndes ved tilstedeværelse af alkohol som et eksempel på en potentielt klinisk signifikant interaktion. I henhold til de data om et konkurrerende lægemiddel, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som anmodede om en revurdering, begynder dette lægemiddel at vise en fremskyndet frigivelse af det aktive stof efter ca. 30 minutters eksponering for alkohol, og det hævdes, at lægemidlet frigiver 76,5 % af oxycodondosen i løbet af en times eksponering for alkoholkoncentrationer på ca. 24 %. Et lægemiddel med denne opløsningsprofil kan ikke betragtes som havende en adfærd, der svarer til en formulering med umiddelbar udløsning.

En lignende opløsningsundersøgelse fra 2007 viste dog, at efter 60 minutter var opløsningsraten for referenceproduktet (som indehaveren af markedsføringstilladelsen anså for at være et sikkert lægemiddel) uden tilstedeværelse af alkohol rent faktisk højere end opløsningsraten for det konkurrerende lægemiddel, når det blev eksponeret for 20 % alkohol.

Det skal bemærkes, at i de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt for dette konkurrerende lægemiddel, er det ikke de højeste testede alkoholkoncentrationer (40 %), der har den mest udtalte virkning, men alkoholkoncentrationer mellem 28 % og 32 %. Dette illustrerer ligeledes de fremlagte datas begrænsning.

Det fremgår af alle ovennævnte betragtninger, herunder de eksisterende datas begrænsninger og den aktuelle status for den videnskabelige viden, at udvalget på nuværende tidspunkt ikke kan fastlægge generelle anbefalinger for de godkendelseskriterier, der skal anvendes i forbindelse med den kliniske signifikans af de farmakokinetiske interaktioner med alkohol.

I sine begrundelser for en revurdering var indehaveren af markedsføringstilladelsen ligeledes af den opfattelse, at CHMP's udtalelse var inkonsekvent i sin tilgang til alkoholinteraktioner kontra fødevareinteraktioner.

Det er velkendt, at fødevarer kan have en indvirkning på et lægemiddels farmakokinetiske parametre. I den forbindelse er det vigtigt at bemærke, at virkningerne af fødevarerelaterede interaktioner måles in vivo, og derfor afspejler dataene for fødevareindvirkninger interaktionens reelle omfang så nøjagtigt som muligt. Fødevarerelaterede interaktioner er taget i betragtning og afspejlet i produktresuméet og indlægssedlen til gavn for patienter og ordinerende læger.

Hvad alkohol angår, vedrører størstedelen af de tilgængelige data udelukkende in vitro-undersøgelser, og derfor kan det - af de grunde, der forklares ovenfor - ikke antages, at de bliver direkte gengivet in vivo. I betragtning af at det i den foreslåede farmakodynamiske advarsel allerede frarådes at indtage lægemidlet sammen med alkohol, og i betragtning af at in vitro-dataene er begrænsede, og at de er vanskelige for de ordinerende læger at fortolke, var flertallet i udvalget af den opfattelse, at tilføjelsen af en advarsel om farmakokinetisk interaktion på baggrund af en beskrivelse af in vitro-dataene ikke ville fremme budskabets klarhed til patienter og ordinerende læger, når det gælder nødvendigheden af at undgå samtidig brug med alkohol.

Det konkluderes således, at tilgangen ikke er inkonsekvent, for det første fordi der for alkohols vedkommende altid vil være en anbefaling om ikke at indtage lægemidlet sammen med alkohol, uanset formulering. For det andet vil informationen i produktresuméet om fødevareinteraktioner - i modsætning til alkohol - stamme fra in vivo-undersøgelser og derfor have en klar merværdi for den ordinerende læge og patienten.

4. Udtalelsen er ikke ordentligt begrundet. Der blev navnlig fremsat postulater om nogle formuleringers adfærd udelukkende på grund af hjælpestofferne. I den forbindelse tog CHMP ikke højde for den evidens, der blev givet under den mundtlige høring den 23. juni 2010 for, at sådanne postulater er forkerte.

Den forudsete stigning i opløsningsraten, der blev observeret for lægemidler med modificeret udløsning, er et resultat af, at systemet til modificeret udløsning bliver ustabil ved tilstedeværelsen af alkohol. Dette vil hænge sammen med de enkelte formuleringers særlige kendetegn, nemlig hjælpestoffernes fysiske karakteristika og fremstillingsprocessen. Det står dog klart, at i de tilfælde, hvor der blev observeret den højeste grad af in vitro-interaktion, gav hjælpestoffernes høje opløselighed i alkohol en tydelig forklaring på det observerede resultat.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen nævnte i sine begrundelser for en revurdering et dokument af Smith et al. ("In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media", International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) for at illustrere, at formuleringerne ikke må antages at være upåvirkelige af alkohol, uden at dataene er blevet evalueret.

I sin oprindelige udtalelse konkluderede CHMP ikke, at de analyserede formuleringer ikke blev påvirket af alkohol. Det nævnes tydeligt i udtalelsen, at 50 % af formuleringerne viste sig at blive påvirket af alkohol in vitro. Det spørgsmål, der drøftes, er dog, om interaktionen er af et sådant omfang, at den kan antages at have klinisk signifikans og udgøre en signifikant risiko for patienten.

Det skal bemærkes, at selv om forfatterne af ovennævnte dokument konkluderer, at "*in vitro-opløsning kan give evidens for formuleringernes modstandsdygtighed over for indtaget alkohol*", gives der ingen anbefalinger for specifikke lægemidler, eftersom "*... det er nødvendigt med yderligere forskning for at forstå forbindelsen mellem doseringsform, lægemiddelformulering og -form og lægemidlets frigivelse ved tilstedeværelse af ethanol*".

Efter at have vurderet alle de detaljerede begrundelser for en revurdering og den argumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremførte, og efter at have taget højde for rapportørernes synspunkter, den videnskabelige drøftelse i udvalget og ad hoc-ekspertgruppens konklusioner samt de bekymringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde givet udtryk for i den forbindelse, konkluderede CHMP, at lægemidler med polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk er skadelige under de normale anvendelsesbetingelser, og at produktinformationen skal ændres for de resterende lægemidlers vedkommende, så der medtages en advarsel og en anbefaling om at undgå samtidig brug med alkohol. CHMP er således af den opfattelse, at udvalgets udtalelse af 22. juli 2010 bør fastholdes.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget tog højde for proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af niveau III på WHO's skala for smertebehandling (intens vedvarende smerte, som er resistent over for tidligere anvendte lægemidler) på EU's marked,
- Udvalget behandlede alle de tilgængelige data fra indehaverne af markedsføringstilladelserne,
- Udvalget var af den opfattelse, at der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion mellem opioide lægemidler og alkohol uanset formulering,
- Udvalget var af den opfattelse, at på baggrund af den offentliggjorte litteratur afholder en betydelig procentdel af den patientpopulation, der bruger disse lægemidler, sig ikke fra at indtage alkohol på trods af de eksisterende advarsler og kontraindikationer,
- Udvalget var af den opfattelse, at lægemidler uden polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk som mekanisme til modificeret udløsning ikke tyder på en signifikant interaktion med alkohol, der anses for at være skadelig på de normale anvendelsesbetingelser,
- Udvalget var imidlertid af den opfattelse, at produktinformationen for ovennævnte lægemidler, idet der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion med alkohol, skal indeholde en klar og harmoniseret beskrivelse af den farmakodynamiske interaktion mellem opioide lægemidler og alkohol,

har udvalget således anbefalet ændringen af markedsføringstilladelsen, for hvilken de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III.

Eftersom der ikke er indsendt data for alle lægemidler, som denne revurdering vedrører, skal de nationale kompetente myndigheder sikre, på baggrund af mekanismen til modificeret udløsning for de lægemidler, der er godkendt i de enkelte medlemsstater, at der træffes passende foranstaltninger for de enkelte lægemidler.

Begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget tog højde for proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af niveau III på WHO's skala for smertebehandling (intens vedvarende smerte, som er resistent over for tidligere anvendte lægemidler),
- Udvalget behandlede alle de tilgængelige data fra indehaverne af markedsføringstilladelserne,
- Udvalget bemærkede, at der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion mellem opioide lægemidler og alkohol uanset formulering,
- Udvalget var endvidere af den opfattelse, at opløsningsprofilen for lægemidler med polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk som mekanisme til modificeret udløsning i betydelig grad påvirkes af alkohol, hvilket medfører en ukontrolleret hurtig frigivelse af størstedelen af det aktive stof, og lægemidlet udviser således en signifikant interaktion med alkohol med potentielt signifikante kliniske effekter (såsom respirationsdepression eller død),
- Udvalget vurderede på baggrund af faglitteraturen, at en væsentlig procentdel af den patientpopulation, der bruger disse lægemidler, ikke afholder sig fra at indtage alkohol på trods af de eksisterende advarsler og kontraindikationer, og at de eksisterende risikominimeringsforanstaltninger derfor ikke i tilstrækkelig grad afhjælper denne betænkelighed,
- Udvalget mener endvidere, at yderligere risikominimeringsforanstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville afhjælpe denne betænkelighed,
- Udvalget var derfor af den opfattelse, at patienter, som eksponeres for ovennævnte lægemidler og samtidig indtager alkohol, har en væsentlig større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger, såsom respirationsdepression eller død,
- Udvalget var af den opfattelse, at orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af niveau III på WHO's skala for smertebehandling med polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk som mekanisme til modificeret udløsning er skadelige under normale anvendelsesbetingelser i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

CHMP har således anbefalet, at markedsføringstilladelsen for orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af niveau III på WHO's skala for smertebehandling med polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk som mekanisme til modificeret udløsning suspenderes (se bilag I).

Hvis suspenderingen skal ophæves, skal indehaverne af markedsføringstilladelserne forelægge bevis for, at lægemidlet er blevet reformuleret, at det udviser en acceptabel udløsningsprofil med samme kvalitets-, sikkerheds- og effektprofil som den aktuelt godkendte formulering, men uden den klinisk signifikante interaktion med alkohol. Den nye formulering skal godkendes af de nationale kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater (se bilag IV).