

ANHANG II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittelagentur für die Aussetzung der Genehmigung bzw. die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Packungsbeilagen und der Etikettierung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von oralen Opioidpräparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung aus Stufe III des WHO-Stufenschemas für die Schmerztherapie (starke und anhaltende Schmerzen, die auf die bisherige Medikation nicht angesprochen haben) (siehe Anhang I).

1. Einleitung

Am 18. September 2009 veranlasste die Europäische Kommission ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in geänderter Fassung.

Im Verlauf der Verfahren zur Genehmigung für das Inverkehrbringen von oxycodonhaltigen Arzneimitteln waren mögliche Unterschiede im Sicherheitsprofil des Originalpräparates und der generischen Nachfolgepräparate bezüglich der Interaktion mit Alkohol zur Sprache gekommen. Der CHMP wurde daraufhin von der Europäischen Kommission gebeten festzustellen, ob spezifische Maßnahmen bezüglich der Folgen von Wechselwirkungen zwischen starken oralen Opioidpräparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Alkohol erforderlich sind.

Die Europäische Kommission ersuchte den CHMP daher um ein Gutachten zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen zugelassener oraler Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, die auf Stufe III des WHO-Stufenschemas für die Schmerztherapie (starke und anhaltende Schmerzen, die auf die bisherige Medikation nicht angesprochen haben) eingesetzt werden, – d. h. Arzneimittel mit den Inhaltsstoffen Morphin, Oxycodon, Fentanyl und Hydromorphon –, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind komplexe Zubereitungsformen, aus denen Wirkstoffe kontrolliert so freigesetzt werden, dass die gewünschten Wirkungs- und Sicherheitseigenschaften erzielt werden. Wenn allerdings das System zur veränderten Freisetzung durch externe Faktoren oder Substanzen (wie zum Beispiel Alkohol) beeinflusst wird, ist es möglich, dass eine große Menge des Wirkstoffs in kurzer Zeit freigesetzt wird, wie es sonst in etwa bei einer Zubereitung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung der Fall ist. Dieser Effekt wird als „Dose-Dumping“ bezeichnet.

Um das Risiko des Dose-Dumping für die einzelnen Arzneimittel zu bestimmen, wurden die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für die Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Behandlung starker Schmerzen aufgefordert, entsprechende Daten zu ihren Produkten vorzulegen. Auf Stufe III des WHO-Stufenschemas werden Fentanyl, Hydromorphon, Morphin und Oxycodon verwendet. Allerdings sind derzeit keine oralen fentanylhaltigen Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung in der EU zugelassen, da die orale Anwendung von Fentanyl aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts nicht praktikabel ist.

2. Qualitätsbelange

Daten zur Dissolution (Auflösung) wurden für zwei verschiedene Systeme zur kontrollierten Freisetzung von Hydromorphon, vier von Oxycodon und sieben morphinhaltige Systeme vorgelegt.

Bei 50 % der untersuchten Arzneimittel wurde festgestellt, dass die Formulierung in vitro durch alkoholische Lösungen beeinflusst wird. Mit Ausnahme einer Morphin-Zubereitung (Morphin-Kapseln zur einmal täglichen Einnahme) war der Einfluss von Alkohol auf die Auflösungsgeschwindigkeit in den meisten Fällen gering. Bei dieser Morphin-Zubereitung, bei der die veränderte Wirkstofffreisetzung auf einem Polymethacrylat-Triethylcitrat-Überzug beruht, wurde festgestellt, dass ein Dose-Dumping auftreten könnte, wenn das Arzneimittel zusammen mit Alkohol eingenommen wird. In vitro ergab sich eine Freisetzung von 80 % des Wirkstoffs innerhalb von 15 Minuten in einer 20 %igen Alkohollösung. Die Polymethacrylat-Triethylcitrat-Formulierung ist hochempfindlich gegen Alkohol und die veränderte Freisetzungseigenschaft wird bereits nach kurzer Exposition aufgehoben, sodass sich das Arzneimittel dann wie eine Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verhält.

Auch bei einem hydromorphonhaltigen Arzneimittel, das ein System zur retardierten Wirkstofffreisetzung auf Basis eines Ammoniummethacrylat-Copolymers Typ B (Eudragit RS) enthält,

wurde die Auflösung in vitro durch hoch konzentrierten Alkohol erheblich beeinflusst. Dieses Arzneimittel wurde jedoch bisher nie auf den Markt gebracht.

Alle anderen Systeme wurden nicht in relevantem Ausmaß durch Alkohol beeinflusst.

3. Klinische Belange

Für die meisten der untersuchten Arzneimittel wurden nur In-vitro-Daten vorgelegt. Nur in wenigen Fällen präsentierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch die Ergebnisse von In-vivo-Studien und/oder eine Übersicht über die Meldungen unerwünschter Ereignisse, die durch die gleichzeitige Aufnahme von Alkohol bedingt sein konnten.

In-vivo-Untersuchungen, die mit einer Hydromorphon-Formulierung auf Basis eines Ammoniummethacrylat-Copolymers Typ B (Eudragit RS) durchgeführt wurden, bestätigten die aufgrund der vorhandenen In-vitro-Daten geäußerte Vermutung, dass die Formulierung durch Alkohol beeinflusst wird.

Auch eine andere Studie mit einer Hydromorphon-Formulierung auf Basis von Celluloseacetat 398-10 und Macrogol 3350 bestätigte die Schlussfolgerung aus den In-vitro-Studien, dass der Einfluss von gleichzeitig aufgenommenem Alkohol auf die pharmakokinetischen Parameter eher gering ist.

Die Ergebnisse der einzigen Studie mit einem Morphin-Präparat (Formulierung mit Ethylcellulose N-50, Methacrylsäure-Copolymer Typ C, Polyethylenglycol 6000 und Diethylphthalat) zeigen, dass selbst eine relativ hohe Alkoholmenge in vivo fast keine Auswirkungen hat.

Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Opioidpräparaten wurden in geringer Fallzahl gemeldet. Die meisten Meldungen betrafen absichtliche Überdosierungen oder Missbrauch in Verbindung mit weiteren Substanzen; einige dieser Fälle verliefen tödlich. In Anbetracht der Art der Arzneimittel und der beteiligten Patientenpopulation ist von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen.

Alkoholgebrauch ist bei Patienten mit chronischen Schmerzen häufig, da Alkohol die Schmerzwahrnehmung dämpft. In der wissenschaftlichen Literatur wird Alkohol unter den Bewältigungsstrategien im Umgang mit schmerzbedingtem Stress aufgeführt.

Dies kann verstärkt werden durch die Tatsache, dass viele Patienten mit chronischen Schmerzen auch unter Depressionen leiden. Wenn Depressionen und Schmerzen zusammentreffen, hat dies wesentlich stärkere Auswirkungen als jede dieser Störungen allein, und Schmerzpatienten mit Depressionen haben mehr Schmerzregionen, stärkere Schmerzen, eine längere Schmerzdauer und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie (Bair J et al., *Psychosom Med* 2008; 70(8): 890-897).

Die Assoziation zwischen Schmerzen und Alkohol wurde von Brennan et al. an einer Kohorte von 401 älteren Menschen mit unterschiedlichem Trinkverhalten untersucht (Brennan, *Addiction* 2005; 100(6): 777-86). Sowohl Problemtrinker als auch Nichtproblemtrinker waren in diesem Kollektiv enthalten und sowohl Problemtrinker als auch Nichtproblemtrinker gaben an, Alkohol zur Schmerzbewältigung zu trinken, aber unter den Nichtproblemtrinkern war dies in geringerem Ausmaß der Fall (siehe Abbildung 1). Schmerzen zu Beginn der Studie waren ein signifikanter prädiktiver Faktor für einen Alkoholgebrauch während der dreijährigen Nachbeobachtungsphase.

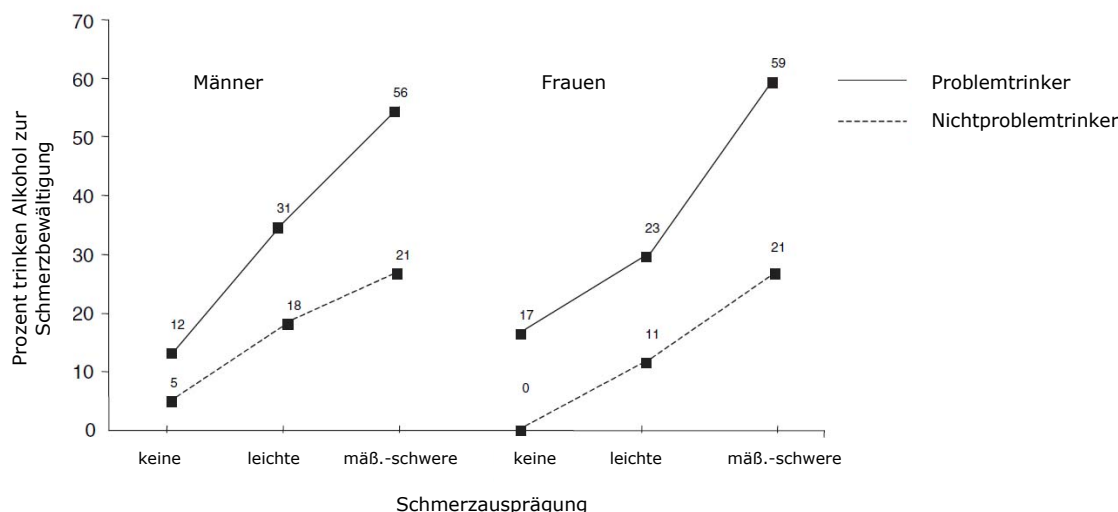


Abbildung 1 Alkohol zur Bewältigung von Schmerzen bei Problemtrinkern und Nichtproblemtrinkern

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

Es ließe sich nun argumentieren, dass die Patienten möglicherweise weniger Selbstmedikation mit Alkohol betreiben würden, wenn sie eine ausreichende Analgesie mit Opioiden erhielten, aber die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Gesundheitsbefragung aus Dänemark (Ekholm et al., Eur J Pain 2009; 13: 606-12) offenbaren ein anderes Verhaltensmuster. In dieser Studie wurden die Teilnehmer (5 292 Antwortende) über die Häufigkeit ihres Alkoholkonsums in der vergangenen Woche und die Häufigkeit von Alkoholexzessen (Binge Drinking) während des vergangenen Monats befragt. Etwa 20 % der Befragten gaben chronische Schmerzen (> 6 Monate) an. Die Beziehungen zwischen chronischen Schmerzen und Alkoholkonsum sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2

Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression zur Assoziation zwischen chronischen Schmerzen und Trinkverhalten.

	%	OR ^a	95 %-KI	n
<i>Hoher Alkoholkonsum^b</i>				
Gesamt	14,2			5159
Chron. Schmerzen und Opioidgebrauch	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Chron. Schmerzen ohne Opioidgebrauch	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Keine chronischen Schmerzen	14,4	1		4097
<i>Mindestens ein Alkoholexzess/Monat^c</i>				
Gesamt	48,8			5186
Chron. Schmerzen und Opioidgebrauch	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Chron. Schmerzen ohne Opioidgebrauch	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Keine chronischen Schmerzen	50,9	1		4113
<i>Weniger als einmal monatlich Alkohol</i>				
Gesamt	17,1			5178
Chron. Schmerzen und Opioidgebrauch	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Chron. Schmerzen ohne Opioidgebrauch	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Keine chronischen Schmerzen	15,6	1		4107

- ^a korrigiert für Geschlecht, Alter, Schul-/berufliche Bildung
- ^b wöchentlicher Konsum > 21 Drinks (Männer) bzw. > 14 Drinks (Frauen)
- ^c fünf oder mehr Drinks bei einer Gelegenheit

Patienten, die mit Opioiden behandelt werden, trinken tendenziell weniger Alkohol als Patienten, die gar keine Opioide erhalten. Aber bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten, die wegen chronischer Schmerzen Opioide erhalten, findet trotz entsprechender Warnungen nach eigenen Angaben ein hoher Alkoholkonsum (10,8 %) oder mindestens ein Alkoholexzess pro Monat (22,3 %) statt.

4. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Aus der Gesamtheit der vorgelegten Daten lässt sich schließen, dass die oralen Opioidpräparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung in der Europäischen Union in der überwiegenden Mehrzahl keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Alkohol aufweisen.

Es kann zwar, unabhängig von der Formulierung, eine pharmakodynamische Wechselwirkung mit Alkohol auftreten, die pharmakokinetische Wechselwirkung ist jedoch in den meisten Fällen klinisch nicht so relevant, dass Maßnahmen gerechtfertigt wären, die über den vorgeschlagenen Wortlaut für die Produktinformation hinausgehen. Von den untersuchten Formulierungen werden 50 % in vitro durch alkoholische Lösungen beeinflusst, aber der Einfluss des Alkohols auf die Auflösungs geschwindigkeit ist in den meisten Fällen gering.

Eine Ausnahme hiervon bildet eine Morphin-Zubereitung, bei der die veränderte Wirkstofffreisetzung auf einem **Polymethacrylat-Triethylcitrat**-Überzug beruht und ein Dose-Dumping auftreten kann, wenn sie zusammen mit Alkohol eingenommen wird. Das Dissolutionsprofil dieses Arzneimittels (Freisetzung von 80 % des Wirkstoffs innerhalb von 15 Minuten in 20 %igem Alkohol) überschreitet den Grenzwert nach Ph. Eur. für Arzneimittel mit konventioneller Wirkstofffreisetzung (mindestens 75 % des Wirkstoffs innerhalb von 45 Minuten gelöst). Da das Arzneimittel mit seinem Freisetzungsmechanismus zudem für die einmal tägliche Dosierung gedacht ist, ist der Morphin-Gehalt hoch und das Risiko für unerwünschte Ereignisse nach einem Dose-Dumping entsprechend ebenfalls erhöht.

Auch bei einer Formulierung zur einmal täglichen Einnahme von Hydromorphon, die in der EU nicht in Verkehr ist, wurde ein erheblicher Einfluss festgestellt.

In Anbetracht der vorhandenen Daten – einschließlich veröffentlichter Daten zum Alkoholkonsum bei Patienten, die mit Opioiden behandelt werden – vertritt der Ausschuss die Auffassung, dass die derzeitigen Warnhinweise und Kontraindikationen nicht ausreichen, um die Patienten vor der relevanten Wechselwirkung mit Alkohol zu schützen, die für die Polymethacrylat-Triethylcitrat-Formulierung beobachtet wurde. Der Ausschuss ist darüber hinaus der Meinung, dass weitere Risikominimierungsmaßnahmen dieses Problem auch nicht adäquat lösen würden.

Die Patienten, die diese Formulierung einnehmen, sind daher einem signifikant erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Atemdepression und Tod ausgesetzt.

Für alle anderen starken oralen Opioidpräparate mit veränderter Freisetzung, die sich in der EU auf dem Markt befinden (Formulierungen ohne Polymethacrylat-Triethylcitrat), wurde kein relevantes Risiko eines Dose-Dumping durch Alkohol festgestellt. Es kann jedoch bei all diesen Präparaten eine pharmakodynamische Wechselwirkung auftreten, die in der Produktinformation aller Arzneimittel übereinstimmend angeführt werden sollte. In den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sind bereits Warnhinweise und Erwähnungen dieser Wechselwirkung enthalten; ihr Wortlaut sollte jedoch harmonisiert werden, damit überall der gleiche Kenntnisstand gegeben ist.

Bei der Untersuchung im Rahmen dieses Verfahrens wurde ein Überblick über die in der Europäischen Union verwendeten Systeme zur veränderten Freisetzung oraler Opioide gewonnen. Nicht alle Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen oraler Opioide zur Schmerztherapie auf Stufe III des WHO-Stufenschemas auf dem europäischen Markt legten jedoch Daten vor, sodass nicht gewährleistet ist, dass alle in der EU zugelassenen Arzneimittel analysiert wurden. Daher müssen die zuständigen nationalen Behörden auf der Grundlage der jeweils verwendeten Systeme zur veränderten Wirkstofffreisetzung festlegen, welche Maßnahmen für die einzelnen in ihrem Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimittel angezeigt sind.

5. Überprüfungsverfahren

Im Anschluss an das Gutachten des CHMP vom 22. Juli 2010 legte ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine ausführliche Begründung für die Überprüfung des Gutachtens vor.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertrat die Ansicht, dass:

1. der CHMP nicht auf die Frage des zusätzlichen Risikos für Patienten eingegangen war, das von Opioid-Formulierungen mit veränderter Freisetzung ausgeht, die eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Alkohol aufweisen als das Referenzpräparat, aber keinen Zusatznutzen für den Patienten bieten.
2. das Gutachten die früheren Empfehlungen der eigenen Arbeitsgruppen für Wirksamkeit (EWP) und für Qualität (QWP), die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) befasst worden waren, nicht berücksichtigte und zudem keine triftigen Gründe für die Nichtberücksichtigung dieser Empfehlungen anführte.
3. die Schlussfolgerungen des CHMP unbegründet waren. Erstens enthalte das Gutachten keine Angaben zu den Akzeptanzkriterien für die klinische Bedeutung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Alkohol. Zweitens widerspreche die Herangehensweise des CHMP an die Frage der Wechselwirkungen mit Alkohol seiner Betrachtungsweise bei Wechselwirkungen mit Nahrung.
4. das Gutachten nicht hinreichend begründet war. Insbesondere stützten sich die Annahmen über das Verhalten einiger Formulierungen einzig und allein auf die Hilfsstoffe; der CHMP habe diesbezüglich nicht die bei der Anhörung am 23. Juni 2010 dargelegten Nachweise berücksichtigt, dass derartige Annahmen falsch sind.

Im Nachgang zum Antrag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen berief der CHMP eine Ad-hoc-Sitzung mit Sachverständigen für Pharmatechnik/Galenik, Pharmakokinetik und klinische/ärztliche Praxis ein, um auf dem Wege der Konsultation Antworten auf spezifische Fragen zur Begründung für die Überprüfung zu erhalten.

Nach Bewertung der ausführlichen Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für seinen Antrag auf Überprüfung, der Bewertungsberichte der Berichtersteller, der Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Sachverständigensitzung und der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zum Ausdruck gebrachten Bedenken zu den Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Sachverständigensitzung sowie sämtlicher Informationen, die während des Befassungsverfahrens vorgelegt wurden, erörterte der CHMP die einzelnen vorgebrachten Gründe:

- 1. Der CHMP sei nicht auf die Frage des zusätzlichen Risikos für Patienten eingegangen, das von Opioid-Formulierungen mit veränderter Freisetzung ausgeht, die eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Alkohol aufweisen als das Referenzpräparat, aber keinen Zusatznutzen für den Patienten bieten.**

Der Frage des zusätzlichen Risikos für Patienten ging der CHMP in seinem ersten Gutachten nach und empfahl daher die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Neuformulierung der Formulierungen, bei denen die Wechselwirkung so stark war, dass die Arzneimittel im Wesentlichen einer Formulierung mit sofortiger Freisetzung ähneln (aber die Opioid-Dosis für eine Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthalten). In diesem Zusammenhang kann die Tatsache, dass das Arzneimittel für die ein- oder zweimal tägliche Anwendung bestimmt ist, von Bedeutung sein, da Formulierungen für die einmal tägliche Einnahme normalerweise eine höhere Dosis enthalten.

Außerdem einigte sich der CHMP darauf, in die Produktinformation aller übrigen Arzneimittel auf dem europäischen Markt einen Warnhinweis in Bezug auf die Pharmakodynamik aufzunehmen. Dies ist deshalb gerechtfertigt, weil eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Opioiden und Alkohol unabhängig von der Formulierung auftreten kann. Darüber hinaus erörterte der Ausschuss die Möglichkeit eines pharmakodynamischen Warnhinweises in den Fällen, in denen eine gewisse zusätzliche Wechselwirkung, die durch die Formulierung bedingt ist, zu vermuten ist. Diesbezüglich wurde festgestellt, dass die In-vitro-/In-vivo-Korrelation in den meisten Fällen unklar ist, weshalb die Annahme einer pharmakokinetischen Wechselwirkung unangemessen wäre. Dies ist eindeutig nachgewiesen durch die vorhandenen Daten für ein bestimmtes Arzneimittel, bei dem eine erhebliche

In-vitro-Wechselwirkung besteht, aber keine wesentlichen Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern zwischen Probanden, die das Arzneimittel mit Wasser einnahmen, und Probanden, die es zusammen mit Alkohol einnahmen, festgestellt wurden (Formulierung mit Ethylcellulose N-50, Methacrylsäure-Copolymer Typ C, Polyethylenglycol 6000 und Diethylphthalatthylcellulose).

Der Ausschuss beschäftigte sich auch mit dem Nutzen eines pharmakokinetischen Warnhinweises in der Produktinformation über die In-vitro-Daten für Verordner und Patienten. In Anbetracht dessen, dass der vorgeschlagene pharmakodynamische Warnhinweis bereits von der Anwendung zusammen mit Alkohol abrät, und unter Berücksichtigung der Einschränkungen der In-vitro-Daten und ihrer schwierigen Interpretation seitens der Verordner vertrat die Mehrheit des Ausschusses die Auffassung, dass ein zusätzlicher Warnhinweis auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung, der sich auf eine Beschreibung der In-vitro-Daten stützt, die Botschaft an Patienten und Verordner bezüglich der Notwendigkeit, die Anwendung zusammen mit Alkohol zu vermeiden, nicht klarer machen würde.

2. Das Gutachten habe nicht die früheren Empfehlungen der eigenen Arbeitsgruppen für Wirksamkeit (EWP) und für Qualität (QWP), die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) befasst worden waren, berücksichtigt und zudem keine triftigen Gründe für die Nichtberücksichtigung dieser Empfehlungen angeführt.

Bei der Annahme seines Gutachtens vom 22. Juli 2010 zu diesem Verfahren waren dem CHMP die Standpunkte der verschiedenen Arbeitsgruppen vollauf bekannt. Die Arbeitsgruppe Qualität (QWP) empfahl, die Formulierungen, wenn möglich, so zu entwickeln, dass eine physikalisch-chemische Inkompatibilität mit Alkohol vermieden wird. Für den Fall, dass dies nicht möglich ist, empfahl die QWP die Aufnahme eines anderen Wortlauts in die Produktinformation. Die Beantwortung der Frage, was als klinisch relevante Wechselwirkung mit Alkohol zu betrachten ist, blieb der Arbeitsgruppe Wirksamkeit (EWP) überlassen. Die EWP empfahl, vom Worst-Case-Szenario mit Magenverweilzeiten von 1-2 Stunden und einer potenziellen Exposition gegenüber hohen Konzentrationen von Alkohol auszugehen. Daher empfahl die EWP, im Falle einer beschleunigten Wirkstofffreisetzung entsprechende Warnhinweise in der Produktinformation und Risikomanagementstrategien in Erwägung zu ziehen.

In seiner ausführlichen Begründung für den Antrag auf Überprüfung verwies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf statistische Analysen, die für ein Generikum und sein Originalpräparat ein unterschiedliches Verhalten in Gegenwart von Alkohol bestätigen. Dieser Aspekt liegt außerhalb des Geltungsbereichs dieses Verfahrens und ist unerheblich für die Frage, um die es geht. In diesem Verfahren geht es weniger um die Bestätigung, dass das Generikum und das Originalpräparat bioäquivalent sind, sondern vielmehr um die Frage, ob der beobachtete In-vitro-Effekt ein untragbares Risiko für die Patienten darstellt.

Der Ausschuss berücksichtigte bei seiner Bewertung Daten, die für die verschiedenen Zeitpunkte vorgelegt wurden. Aufgrund des Verdünnungseffektes durch Magensäfte und Speichel sowie die Magenentleerung wird eine nennenswerte Wechselwirkung nach Alkoholkonsum mit der Zeit zunehmend unwahrscheinlicher. Dies belegen Messungen der Ethanolkonzentrationen im Magen und Duodenum nach Alkoholkonsum bei gesunden Probanden. Die Ethanolkonzentrationen im Magen sanken nach dem Konsum von Alkohol innerhalb von 10 Minuten rasch um 70 % (Levitt et al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 273:951-957, 1997). Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die Elimination von Alkohol aus dem Magen zwar verzögert, ist jedoch nach wie vor erheblich (50-60 % innerhalb 1 Stunde; nach Levitt, 1997, und Cortot et al, Digestive Diseases and Sciences 1986; 31:343-48).

3. Die Schlussfolgerungen des CHMP seien unbegründet. Erstens enthalte das Gutachten keine Angaben zu den Akzeptanzkriterien für die klinische Bedeutung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Alkohol. Zweitens widerspreche die Herangehensweise des CHMP in der Frage der Wechselwirkungen mit Alkohol seiner Betrachtungsweise bei Wechselwirkungen mit Nahrung.

Das Gutachten enthält keine Angaben zu den Akzeptanzkriterien für die klinische Bedeutung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen, weil es gegenwärtig keine allgemein gültigen Akzeptanzkriterien hierfür gibt.

Darüber hinaus ist die In-vitro-/In-vivo-Korrelation bei den meisten Arzneimitteln gegenwärtig unklar. Daraus folgt, dass Daten, die zu den In-vitro-Effekten von Alkohol auf das Auflösungsprofil dieser Arzneimittel vorgelegt werden, nicht notwendigerweise ein zuverlässiger Prädiktor des In-vivo-Verhaltens sind. Deshalb sollten Empfehlungen wie die Aussetzung der Genehmigung für das

Inverkehrbringen und die Neuformulierung von Präparaten nur für Arzneimittel ausgesprochen werden, bei denen die In-vitro-Wechselwirkung so stark ist, dass die Arzneimittel eine potenzielle ernst zu nehmende Gefahr für die Patienten darstellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nannte in seiner ausführlichen Begründung für die Überprüfung ein Konkurrenzpräparat, bei dem Oxycodon in Gegenwart von Alkohol beschleunigt freigesetzt wird, als Beispiel für eine potenziell klinisch relevante Wechselwirkung. Gemäß den Daten zu einem Konkurrenzpräparat, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der die Überprüfung beantragte, vorgelegt wurden, beginnt bei diesem Präparat etwa 30 Minuten nach Exposition gegenüber Alkohol eine beschleunigte Freisetzung des Wirkstoffs. Innerhalb einer Stunde nach Exposition gegenüber Alkoholkonzentrationen von rund 24 % werden 76,5 % der Oxycodon-Dosis freigesetzt. Ein Arzneimittel mit diesem Freisetzungsprofil kann nicht als ein Arzneimittel betrachtet werden, das sich wie eine Formulierung mit sofortiger Freisetzung verhält.

Eine ähnliche Dissolutionsstudie aus dem Jahr 2007 zeigte jedoch, dass nach 60 Minuten die Auflösungsgeschwindigkeit des Referenzarzneimittels (das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als unbedenkliches Arzneimittel betrachtet wurde) ohne Alkohol tatsächlich höher war als die angegebene Auflösungsgeschwindigkeit des Konkurrenzpräparates bei Exposition gegenüber 20 % Alkohol.

Es ist bemerkenswert, dass in den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten für dieses Konkurrenzpräparat die ausgeprägteste Wirkung von Alkohol nicht bei den höchsten geprüften Alkoholkonzentrationen (40 %) auftritt, sondern bei Konzentrationen von 28-32 %. Dies verdeutlicht ebenfalls die Einschränkungen der vorgelegten Daten.

Aus den obigen Ausführungen, den Einschränkungen der vorhandenen Daten und dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse folgt, dass der Ausschuss gegenwärtig keine allgemeinen Empfehlungen für Akzeptanzkriterien in Bezug auf die klinische Bedeutung pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit Alkohol abgeben kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertrat in seiner Begründung für die Überprüfung ferner die Ansicht, dass das Gutachten des CHMP in seiner Betrachtungsweise des Einflusses von Alkohol im Vergleich zu den Wechselwirkungen von Nahrung widersprüchlich sei.

Es ist bekannt, dass Nahrung die pharmakokinetischen Parameter von Arzneimitteln beeinflussen kann. Zu beachten ist hierbei, dass die Wechselwirkungen von Nahrung in vivo gemessen werden, weshalb die Daten über die Auswirkungen von Nahrung so genau wie möglich das tatsächliche Ausmaß der Wechselwirkung widerspiegeln. Nahrungsbedingte Wechselwirkungen werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage zum Nutzen von Patienten und Verordnern berücksichtigt und beschrieben.

Was Alkohol betrifft, beruhen die meisten verfügbaren Daten nur auf In-vitro-Untersuchungen, weshalb aus den oben dargelegten Gründen nicht davon ausgegangen werden kann, dass die in vitro beobachteten Effekte in genau derselben Weise auch in vivo auftreten. In Anbetracht dessen, dass der vorgeschlagene pharmakodynamische Warnhinweis bereits von der Anwendung zusammen mit Alkohol abrät, und unter Berücksichtigung der Einschränkungen der In-vitro-Daten und ihrer schwierigen Interpretation seitens der Verordner vertrat die Mehrheit des Ausschusses die Auffassung, dass ein zusätzlicher Warnhinweis auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung, der sich auf eine Beschreibung der In-vitro-Daten stützt, die Botschaft an Patienten und Verordner bezüglich der Notwendigkeit, die Anwendung zusammen mit Alkohol zu vermeiden, nicht klarer machen würde.

Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass seine Betrachtungsweise nicht widersprüchlich ist, weil erstens im Falle von Alkohol unabhängig von der Formulierung immer empfohlen wird, das Arzneimittel nicht zusammen mit Alkohol einzunehmen. Und zweitens, weil im Gegensatz zu Alkohol die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über Wechselwirkungen mit Nahrung auf In-vivo-Studien beruhen und deshalb einen klaren Zusatzwert für den Verordner und den Patienten haben.

4. Das Gutachten sei nicht hinreichend begründet. Insbesondere stützten sich die Annahmen über das Verhalten einiger Formulierungen einzig und allein auf die Hilfsstoffe; der CHMP habe diesbezüglich nicht die bei der Anhörung am 23. Juni 2010 dargelegten Nachweise berücksichtigt, dass derartige Annahmen falsch sind.

Der erwartete Anstieg der Auflösungsgeschwindigkeit, der bei Arzneimitteln mit veränderter Wirkstofffreisetzung beobachtet wird, ist darauf zurückzuführen, dass das System zur veränderten Freisetzung durch die Gegenwart von Alkohol instabil wird. Dies hängt mit den spezifischen Merkmalen jeder Formulierung, d. h. mit den physikalischen Eigenschaften der Hilfsstoffe und der Art des Herstellungsprozesses zusammen. Es ist jedoch klar, dass in den Fällen, in denen die stärkste In-vitro-Wechselwirkung beobachtet wurde, diese Beobachtung eindeutig durch die hohe Löslichkeit der Hilfsstoffe in Alkohol erklärbar war.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwies in seiner Begründung für die Überprüfung auf eine Veröffentlichung von Smith et al. (*In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media*, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96), um zu veranschaulichen, dass nicht ohne Auswertung von Daten davon ausgegangen werden sollte, dass Alkohol keinen Einfluss auf Formulierungen hat.

Der CHMP gelangte in seinem ersten Gutachten nicht zu dem Schluss, dass die analysierten Formulierungen nicht durch Alkohol beeinflusst werden. In dem Gutachten wird klar festgestellt, dass bei 50 % der Formulierungen in vitro ein Einfluss von Alkohol festgestellt wurde. Die entscheidende Frage ist jedoch, ob die Wechselwirkung so stark ist, dass sie klinisch relevant ist und eine erhebliche Gefahr für den Patienten darstellt.

Es sei angemerkt, dass die Autoren der oben genannten Veröffentlichung zwar weiter ausführen, dass „... *in vitro dissolution may provide evidence regarding the ruggedness of formulations to ingested alcohol*“ (die In-vitro-Auflösung möglicherweise Belege für die Unempfindlichkeit von Formulierungen gegenüber Alkohol liefern könnte), doch keine Empfehlungen für bestimmte Produkte abgeben, da „... *further research is needed to understand the relationship between dosage form, product formulation and configuration and drug release in the presence of ethanol*“ (weitere Forschungen notwendig sind, um den Zusammenhang zwischen Darreichungsform, Formulierung und Zusammensetzung des Präparates sowie Wirkstofffreisetzung in Gegenwart von Ethanol besser zu verstehen).

Der CHMP gelangte nach Bewertung der ausführlichen Begründung für die Überprüfung und der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachten Argumente sowie unter Berücksichtigung der Ansichten der Berichterstatter, der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss und der Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Sachverständigengruppe und der Bedenken, die diesbezüglich vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geäußert wurden, zu dem Schluss, dass Arzneimittel mit einem Polymethacrylat-Triethylcitrat-Überzug unter den normalen Anwendungsbedingungen schädlich sind und dass bei den übrigen Präparaten die Produktinformation dahin gehend geändert werden sollte, dass ein Warnhinweis und eine Empfehlung, die Anwendung zusammen mit Alkohol zu vermeiden, aufgenommen wird. Der Ausschuss ist deshalb der Auffassung, dass sein Gutachten vom 22. Juli 2010 aufrechterhalten werden sollte.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Packungsbeilagen und der Etikettierung

In Erwägung nachstehender Gründe:

- In einem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in geänderter Fassung befasste sich der Ausschuss mit oralen Opioidpräparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf dem europäischen Markt für Stufe III des WHO-Stufenschemas für die Schmerztherapie (starke und anhaltende Schmerzen, die auf die bisherige Medikation nicht angesprochen haben).
- Der Ausschuss berücksichtigte dabei alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten.
- Der Ausschuss berücksichtigte, dass eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Opioiden und Alkohol unabhängig von der Formulierung auftreten kann.
- Der Ausschuss berücksichtigte, dass sich nach Angaben in der veröffentlichten Literatur ein erheblicher Prozentsatz der Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, trotz vorhandener Warnhinweise und Kontraindikationen nicht des Alkohols enthält.
- Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass bei Arzneimitteln, deren veränderte Wirkstofffreisetzung nicht auf einem Polymethacrylat-Triethylcitrat-Überzug beruht, offenbar keine wesentlichen Wechselwirkungen mit Alkohol auftreten, die unter normalen Anwendungsbedingungen als schädlich betrachtet werden.
- Da jedoch pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Alkohol auftreten können, sollte die Produktinformation der genannten Arzneimittel nach Ansicht des Ausschusses klar und in harmonisierter Form die pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Opioiden und Alkohol beschreiben –

empfiehlt der Ausschuss die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage hierzu sind in Anhang III enthalten.

Da nicht für alle von diesem Verfahren betroffenen Arzneimittel entsprechende Daten vorgelegt wurden, müssen die zuständigen nationalen Behörden auf der Grundlage der verwendeten Systeme zur veränderten Wirkstofffreisetzung bei den im jeweiligen Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimitteln sicherstellen, dass angemessene Maßnahmen für die einzelnen Arzneimittel getroffen werden.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- In einem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in geänderter Fassung befasste sich der Ausschuss mit oralen Opioidpräparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung aus Stufe III des WHO-Stufenschemas für die Schmerztherapie (starke und anhaltende Schmerzen, die auf die bisherige Medikation nicht angesprochen haben).
- Der Ausschuss berücksichtigte dabei alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten.
- Der Ausschuss stellte fest, dass eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Opioiden und Alkohol unabhängig von der Formulierung auftreten kann.
- Zusätzlich wird das Dissolutionsprofil von Arzneimitteln, deren veränderte Wirkstofffreisetzung auf einem Polymethacrylat-Triethylcitrat-Überzug beruht, nach Auffassung des Ausschusses signifikant durch Alkohol in einer Weise beeinflusst, dass es zu einer schnellen und unkontrollierten Freisetzung eines Großteils des Wirkstoffs kommt. Somit besteht eine signifikante Wechselwirkung mit Alkohol, die potenziell erhebliche klinische Folgen (z. B. Atemdepression und Tod) haben kann.
- Der Ausschuss gelangte aufgrund der veröffentlichten Literatur zu der Auffassung, dass sich ein erheblicher Prozentsatz der Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, trotz vorhandener Warnhinweise und Kontraindikationen nicht des Alkohols enthält und dass deshalb die bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung nicht zur Lösung des Problems geeignet sind.
- Auch weitere Risikominimierungsmaßnahmen würden das Problem nach Auffassung des Ausschusses nicht angemessen lösen.
- Der Ausschuss vertritt daher die Auffassung, dass Patienten durch gleichzeitige Exposition mit den oben genannten Arzneimitteln und Alkohol einem signifikant erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Atemdepression und Tod ausgesetzt sind.
- Der Ausschuss steht auf dem Standpunkt, dass die auf Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie eingesetzten oralen Opioidpräparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf der Grundlage eines Polymethacrylat-Triethylcitrat-Überzugs gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG in geänderter Fassung als unter normalen Anwendungsbedingungen schädlich anzusehen sind –

empfiehlt der CHMP die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von oralen Opioidpräparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung für Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie, deren veränderte Wirkstofffreisetzung auf einem Polymethacrylat-Triethylcitrat-Überzug beruht (siehe Anhang I).

Für eine Aufhebung der Aussetzung müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachweisen, dass das Arzneimittel neu formuliert wurde und ein akzeptables Freisetzungsprofil mit denselben Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitseigenschaften wie die derzeit zugelassene Formulierung besitzt, aber keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Alkohol aufweist. Die neue Formulierung muss von den zuständigen nationalen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten zugelassen werden (siehe Anhang IV).