

## **BIJLAGE II**

*Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de schorsing/wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, de bijsluiters en de etikettering, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau*

# Wetenschappelijke conclusies

**Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van orale opioïdpreparaten met gemodificeerde afgifte van niveau III op de WHO-schaal voor pijnbestrijding (hevige, aanhoudende pijn die niet met eerdere medicatie bestreden kon worden) (zie bijlage I)**

## 1. Inleiding

Op 18 september 2009 startte de Europese Commissie een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

In het kader van de procedures voor handelsvergunningen voor oxycodon bevattende geneesmiddelen zijn er mogelijke verschillen in het veiligheidsprofiel van het oorspronkelijke middel en generieke middelen opgetreden met betrekking tot de interactie met alcohol. De Europese Commissie verzocht het CHMP vervolgens om te bepalen of er specifieke maatregelen nodig zijn ter aanpak van de gevolgen van de interactie tussen sterke opioïd bevattende geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte en alcohol.

Daarom heeft de Europese Commissie het CHMP om advies gevraagd over de handhaving, schorsing of intrekking van de handelsvergunningen voor goedgekeurde orale geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte van niveau III op de WHO-schaal voor pijnbestrijding (die morfine, oxycodon, fentanyl of hydromorfon bevatten).

Geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte zijn gecompliceerde toedieningsvormen die ontwikkeld zijn met het oog op gecontroleerde afgifte van geneesmiddelen om de gewenste werkzaamheid en veiligheidsprofielen tot stand te brengen. Als het systeem voor gemodificeerde afgifte echter door een externe factor of stof (zoals alcohol) wordt beïnvloed, is het mogelijk dat er een grote hoeveelheid van de werkzame stof in een korte tijd wordt afgegeven, waardoor het lijkt op een toedieningsvorm voor onmiddellijke afgifte. Dit effect staat bekend als 'dose-dumping'.

Om het vermogen tot dose-dumping van elk middel te beoordelen, werd vergunninghouders van de geneesmiddelen van niveau III op de WHO-schaal voor de bestrijding van ernstige pijn verzocht om gegevens over hun middelen in te dienen. Op niveau III van de WHO-schaal bevinden zich fentanyl, hydromorfon, morfine en oxycodon. Er zijn momenteel echter geen fentanyl bevattende orale geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte in de EU goedgekeurd, aangezien het wegens een uitgesproken first-pass-effect niet mogelijk is om fentanyl oraal toe te dienen.

## 2. Kwaliteit

Er zijn oplosgegevens ingediend voor twee verschillende systemen met gereguleerde afgifte van hydromorfon, vier verschillende systemen van gereguleerde afgifte van oxycodon en zeven verschillende systemen van gereguleerde afgifte van morfine.

Van de onderzochte formuleringen bleek vijftig procent in vitro door alcoholoplossingen te worden beïnvloed. Het effect van alcohol op de oplosnelheid was in de meeste gevallen gering, behalve voor één morfineformulering (morfinecapsules voor eenmaal daags). Van deze morfineformulering met een coating van polymethacrylaat-triëthylcitraat als mechanisme voor gemodificeerde afgifte is reeds vastgesteld dat er in combinatie met alcohol dose-dumping kan optreden. De in-vitrogegevens gaven een afgifte aan van 80 % van het geneesmiddel binnen 15 minuten in een alcoholoplossing van 20 %. De formulering op basis van polymethacrylaat-triëthylcitraat is zeer gevoelig voor alcohol: de eigenschappen van gemodificeerde afgifte gaan kort na blootstelling verloren, waardoor deze lijkt op een formulering met onmiddellijke afgifte.

Een preparaat op basis van hydromorfon en een systeem voor verlengde afgifte bestaande uit ammoniummethacrylaat-copolymeer type B (Eudragit RS) ondervond ook een significant effect van hoge alcoholconcentraties op de oplosnelheid in vitro. Dit middel is nooit in de handel gebracht.

De overige systemen werden niet significant door alcohol beïnvloed.

### 3. Klinische aspecten

Voor de meeste beoordeelde middelen werden alleen in-vitrogegevens ingediend. In een klein aantal gevallen had de vergunninghouder ook de resultaten van in-vivo-onderzoeken en/of een overzicht van meldingen van ongewenste voorvallen die mogelijk verband hielden met samengaan alcoholgebruik ingediend.

In-vivo-onderzoeken uitgevoerd met een hydromorfonformulering op basis van ammoniummethacrylaat-copolymeer type B (Eudragit RS) bevestigden de bestaande in-vitrogegevens die aangeven dat alcohol invloed op de formulering heeft.

Een ander onderzoek met een hydromorfonformulering op basis van celluloseacetaat 398-10 en Macrogol 3350 bevestigden de conclusies van de in-vitro-onderzoeken dat het effect van gelijktijdig toegediende alcohol op de farmacokinetische parameters beperkt is.

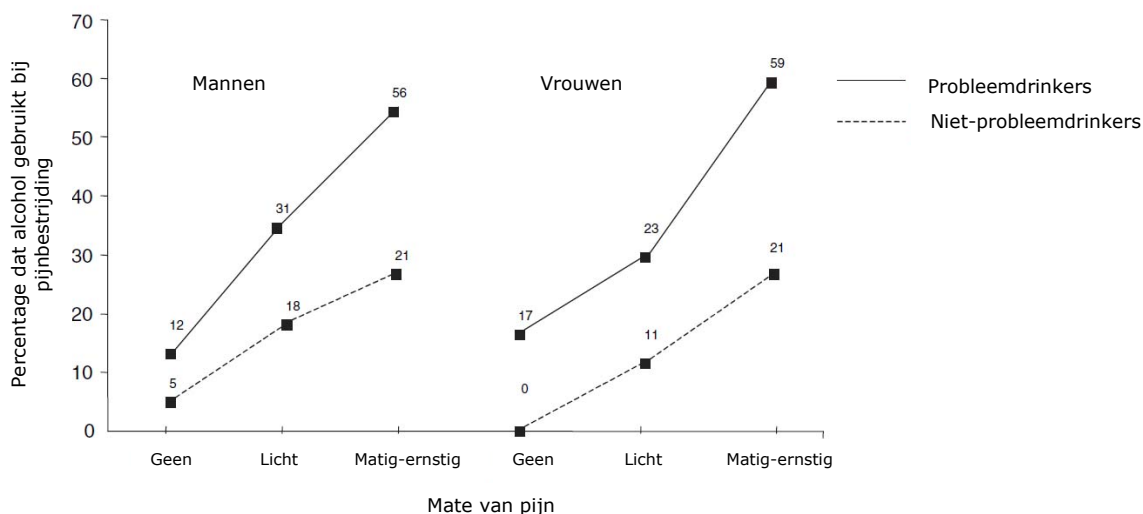
De resultaten van het enige onderzoek met een morfinepreparaat (formulering op basis van ethylcellulose N-50, methacrylzuurpolymeer type C, polyethyleenglycol 6000 en diëthylftalaat) geven aan dat een betrekkelijk grote hoeveelheid alcohol in vivo bijna geen effect heeft.

Er is een klein aantal gevallen van interactie tussen alcohol en opioïdpreparaten gemeld. In de meeste gevallen was er sprake van een welbewuste overdosis of misbruik in combinatie met andere middelen en enkele waren fataal. Gezien het soort middelen en de betrokken patiëntenpopulatie wordt erkend dat er sprake is van aanzienlijke onderrapportage.

Alcoholgebruik bij patiënten met chronische pijn komt vaak voor omdat het de pijnperceptie vermindert. In de wetenschappelijke literatuur wordt alcoholgebruik genoemd als een middel dat wordt gebruikt om met de stress die met de pijn gepaard gaat, om te kunnen gaan.

Dit kan verergerd worden door het feit dat veel patiënten met chronische pijn ook aan depressie lijden. Gelijktijdige depressie en pijn hebben een veel grotere invloed dan een van de twee aandoeningen alleen en bij patiënten met pijn gaat depressie gepaard met meer pijnplekken, hogere intensiteit van de pijn, langere duur van de pijn en grotere kans op slechte respons op de behandeling (Bair, J et al., Psychosom. Med. 2008 oktober; 70(8): 890-897).

Het verband tussen pijn en alcoholgebruik is door Brennan et al. beoordeeld in een cohort van 401 ouderen met verschillend alcoholgebruik (Brennan, Addiction 2005; 100(6): 777-86). De cohort bevatte zowel probleemdrinkers als niet-probleemdrinkers. Zowel probleemdrinkers als niet-probleemdrinkers meldden dat zij alcohol gebruikten om met de pijn om te gaan, hoewel dit in de tweede groep minder was (zie figuur 1). De pijn op de nullijn was een significante voorspellende factor voor alcoholgebruik in de follow-upperiode van drie jaar.



**Figuur 1** Gebruik van alcohol bij pijnbestrijding onder probleemdrinkers en niet-probleemdrinkers

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

Hoewel aangevoerd kan worden dat patiënten mogelijk minder alcohol als zelfmedicatie zouden gebruiken wanneer zij voldoende zouden worden behandeld met pijnstillers zoals opioïden, laten de resultaten van een recent Deens gezondheidsonderzoek (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) een ander gedragspatroon zien. In dit onderzoek werd patiënten gevraagd naar het aantal alcoholische consumpties in de afgelopen week en de frequentie van gevallen van overmatig alcoholgebruik in een kort tijdsbestek (zogenoeten 'binge drinking') in de afgelopen maand (5 292 respondenten). Ongeveer 20 % van de respondenten meldde chronische pijn (>6 maanden). Het verband tussen chronische pijn en alcoholgebruik staat in onderstaande tabel weergegeven.

**Tabel 2**

Resultaten van multivariate logistische regressieanalyses waarin het verband wordt getoond tussen chronische pijn en alcoholgedrag

	%	Or <sup>a</sup>	95 % betrouwbaarheids- interval	η
<i>Hoog alcoholgebruik<sup>b</sup></i>				
Totaal	14,2			5 159
Chronische pijn met opioïdgebruik	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Chronische pijn zonder opioïdgebruik	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Geen chronische pijn	14,4	1		4 097
<i>'Binge drinking' ten minste eens per maand<sup>c</sup></i>				
Totaal	48,8			5 186
Chronische pijn met opioïdgebruik	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Chronische pijn zonder opioïdgebruik	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Geen chronische pijn	50,9	1		4 113
<i>Alcoholconsumptie minder dan eens per maand</i>				
Totaal	17,1			5 178
Chronische pijn met opioïdgebruik	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Chronische pijn zonder opioïdgebruik	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Geen chronische pijn	15,6	1		4 107

<sup>a</sup> Gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en de combinatie van school en beroepsopleiding.

<sup>b</sup> Gebruik per week: mannen >21 consumpties, vrouwen >14 consumpties.

<sup>c</sup> Vijf of meer consumpties op één gelegenheid.

Patiënten die met opioïden worden behandeld, drinken doorgaans minder alcohol dan patiënten die helemaal geen opioïden gebruiken. Een aanzienlijk percentage van de patiënten met chronische pijn die opioïden gebruiken, meldt echter een hoog alcoholgebruik (10,8 %) en ten minste een keer per maand 'binge drinking' (22,3 %) ondanks bestaande waarschuwingen.

#### 4. Baten-risicoverhouding

Na bestudering van alle ingediende gegevens kan worden geconcludeerd dat het grootste deel van de opioïdpreparaten met gemodificeerde afgifte in de Europese Unie geen klinisch significante interactie met alcohol vertoont.

Hoewel er ongeacht de formulering een farmacodynamische interactie met alcohol kan optreden, zal deze in de meeste gevallen niet zodanig klinisch significant zijn dat er maatregelen moeten worden genomen die verder reiken dan de voorgestelde formulering voor de productinformatie. Vijftig procent van de beoordeelde formuleringen worden in vitro beïnvloed door alcoholoplossingen, maar in de meeste gevallen is het effect van alcohol op de oplosbaarheid klein.

Uitzondering hierop vormde één morfineformulering met een coating van **polymethacrylaat-triëthylcitraat** als mechanisme voor gemodificeerde afgifte, waarbij in combinatie met alcohol dose-dumping kan optreden. Het oplosprofiel van dit middel (80 % opgeloste stof binnen 15 minuten in 20 % alcohol) valt buiten de grenzen van de Ph. Eur. voor middelen met conventionele afgifte (NLT 75 % opgeloste werkzame stof binnen 45 minuten). Omdat het geneesmiddel op basis van dit afgiftemechanisme voor eenmaal dagse toediening is bedoeld, is het morfinegehalte bovendien hoog en is daarmee het risico op ongewenste voorvallen na dose-dumping ook hoger.

Er werd ook een significant effect waargenomen bij een hydromorfonformulering voor eenmaal daags, die niet in de EU in de handel is gebracht.

Gezien de bestaande gegevens, waaronder gepubliceerde gegevens over alcoholgebruik bij patiënten die met opioïden worden behandeld, is het Comité van mening dat de huidige waarschuwingen en contra-indicaties niet afdoende zijn om patiënten te beschermen tegen de aanzienlijke alcoholinteractie die is waargenomen bij de formulering op basis van polymethacrylaat-triëthylcitraat. Het Comité is ook van mening dat aanvullende risicobeperkende maatregelen dit probleem niet naar behoren zouden verhelpen.

Patiënten die deze bepaalde formulering gebruiken worden dus blootgesteld aan een hoger risico op ernstige bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie en sterfte.

Voor alle andere orale sterke-opioïdpreparaten met gemodificeerde afgifte op de Europese markt (formuleringen die geen polymethacrylaat-triëthylcitraat bevatten) is geen significant risico op dose-dumping als gevolg van alcoholgebruik opgemerkt. Bij al deze formuleringen kan echter een farmacodynamische interactie optreden en deze dient voor alle formuleringen op consequente wijze in de productinformatie te worden vermeld. Hoewel de meeste middelen reeds waarschuwingen en verwijzingen naar deze interactie in de samenvatting van de productkenmerken bevatten, dient de formulering geharmoniseerd te worden om dezelfde stand van kennis te garanderen.

De beoordeling binnen deze procedure leverde een overzicht op van de systemen met gemodificeerde afgifte die in de Europese Unie in orale opioïdpreparaten worden gebruikt. Niet alle houders van de vergunning voor het in de EU in de handel brengen van orale middelen met gemodificeerde afgifte die opioïden van niveau III op de WHO-schaal voor pijnbestrijding bevatten, hebben gegevens overgelegd en daarom kan niet worden gegarandeerd dat alle in de EU goedgekeurde middelen zijn beoordeeld. De nationale bevoegde instanties dienen daarom op basis van het mechanisme voor gemodificeerde afgifte van de in hun lidstaat goedgekeurde middelen te bepalen welke gepaste maatregelen voor de afzonderlijke middelen moeten worden getroffen.

## 5. Procedure voor heronderzoek

Na het CHMP-advies van 22 juli 2010 diende één vergunninghouder gedetailleerde redenen voor heronderzoek van het advies in.

De vergunninghouder was van mening:

1. Dat het CHMP geen aandacht had besteed aan het extra risico dat verbonden is met opioïdformuleringen met gemodificeerde afgifte die gevoeliger voor alcohol zijn dan het referentiemiddel, terwijl ze geen extra voordeel voor de patiënt geven.
2. Dat er bij het advies geen rekening werd gehouden met het voorgaande advies van de werkgroepen van het CHMP, te weten de EWP (werkgroep Werkzaamheid) en de QWP (werkgroep Kwaliteit), dat door het CMD(h) - de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures - Geneesmiddelen voor menselijk gebruik, was verzocht. Er werden ook geen goede redenen gegeven waarom dat advies buiten beschouwing werd gelaten.

3. Dat de conclusies van het CHMP arbitrair waren. Ten eerste geeft het advies geen informatie over de acceptatiecriteria met betrekking tot de klinische betekenis van farmacokinetische interacties met alcohol. Ten tweede strookt de benadering van het CHMP ten aanzien van interactie met alcohol niet met zijn benadering ten aanzien van interacties met voedsel.
4. Dat het advies niet goed beargumenteerd was. Met name werden er op basis van alleen de hulpstoffen aannames gedaan over het gedrag van sommige formuleringen. In dit opzicht hield het CHMP geen rekening met het bewijs dat bij de mondelinge toelichting op 23 juni 2010 werd ingediend dat dergelijke aannames niet correct zijn.

Naar aanleiding van het verzoek van de vergunninghouder riep het CHMP een ad-hocvergadering bijeen van deskundigen op het gebied van formuleringstechnologie, farmacokinetiek en klinische/medische praktijk teneinde adviserende antwoorden te verstrekken op specifieke vragen met betrekking tot de redenen voor heronderzoek.

Na beoordeling van de door de vergunninghouder geleverde gedetailleerde redenen voor heronderzoek, de beoordelingsrapporten van de rapporteurs, de conclusies van de ad-hocvergadering van deskundigen samen met de door de vergunninghouder geuite bedenkingen over de conclusies van de ad-hocvergadering van deskundigen en alle tijdens deze verwijzingsprocedure ingediende gegevens, heeft het CHMP elk van de ingediende redenen besproken:

**1. Het CHMP had geen aandacht besteed aan de kwestie van het verhoogde risico dat verbonden is met opioïdformuleringen met gemodificeerde afgifte die gevoeliger voor alcohol zijn dan het referentiemiddel, terwijl ze geen extra voordeel voor de patiënt geven.**

De kwestie van het verhoogde risico voor patiënten is door het CHMP bij zijn oorspronkelijke advies behandeld. Als gevolg daarvan werd een aanbeveling goedgekeurd om de formuleringen waarbij sprake was van een zodanige interactie dat de middelen in feite lijken op formuleringen met onmiddellijke afgifte (terwijl ze een dosis opioïd voor een formulering met gemodificeerde afgifte bevatten), te schorsen en opnieuw te formuleren. In dit opzicht kan het feit dat het middel bedoeld is voor eenmaal of tweemaal daags gebruik van belang zijn, aangezien een formulering voor eenmaal daags gebruik doorgaans een hogere dosis bevat.

Daarnaast stemde het CHMP in met het opnemen van een farmacodynamische waarschuwing voor alle andere middelen die in Europa in de handel zijn. Dit wordt onderbouwd door het feit dat er ongeacht de formulering een farmacodynamische interactie tussen opioïdpreparaten en alcohol kan optreden. Het Comité heeft ook de mogelijkheid besproken van het invoeren van een farmacokinetische waarschuwing in de gevallen waarbij er enige mate van versterkte interactie met de formulering kan worden vermoed. In dit opzicht werd opgemerkt dat de relatie tussen in vitro en in vivo in de meeste gevallen onduidelijk is en dat het daarom niet passend is om een farmacokinetische interactie te veronderstellen. Dit blijkt duidelijk uit de bestaande gegevens voor een specifiek middel waarvoor de interactie in vitro significant is, maar waar de farmacokinetische parameters niet significant verschilden tussen de patiënten die het preparaat met water of met alcohol innamen (middel met ethylcellulose N-50, methacrylzuurcopolymeer type C, polyethyleenglycol 6000 en diëthylftalaat)

Het Comité heeft ook nagedacht over het nut voor voorschrijvers en patiënten van een farmacokinetische waarschuwing in de productinformatie die verwijst naar de in-vitrogegevens. Gezien het feit dat de voorgestelde farmacodynamische waarschuwing het gelijktijdig gebruik met alcohol reeds afraadt en gezien de beperkingen van de in-vitrogegevens en de moeilijkheid van de interpretatie ervan door voorschrijvers, was de meerderheid van het Comité van mening dat de toevoeging van een waarschuwing voor een farmacokinetische interactie op basis van de in-vitrogegevens niet bevorderlijk is voor de duidelijkheid van de boodschap aan patiënten en voorschrijvers dat gelijktijdig gebruik met alcohol vermeden dient te worden.

**2. Bij het advies werd geen rekening gehouden met het voorgaande advies van de werkgroepen van het CHMP, te weten de EWP en de QWP, dat door het CMD(h) was verzocht. Er werden ook geen goede redenen gegeven waarom dat advies buiten beschouwing werd gelaten.**

Bij de goedkeuring van het advies van 22 juli 2010 over deze procedure was het CHMP zich volledig bewust van de standpunten van de verschillende werkgroepen. Het advies van de QWP was dat de formuleringen, indien mogelijk, zodanig ontwikkeld dienen te worden dat een fysisch-chemische

onverenigbaarheid met alcohol wordt vermeden. Indien dit niet mogelijk is, adviseerde de QWP de invoeging van differentiële formulering in de productinformatie. De vraag wat beschouwd zou kunnen worden als een klinisch significante interactie met alcohol werd aan de EWP ter overweging gelaten. Het advies van de EWP was om het slechtst mogelijke scenario te overwegen, inclusief een verblijftijd van 1-2 uur in de maag en mogelijke blootstelling aan hoge alcoholconcentraties. De EWP adviseerde om, indien er als gevolg hiervan een versnelde geneesmiddelafgifte wordt waargenomen, een waarschuwing op het etiket en strategieën voor risicobeheer te overwegen.

In zijn gedetailleerde redenen voor heronderzoek verwees de vergunninghouder naar een statistische analyse die aantoont dat een generiek geneesmiddel en het oorspronkelijke middel zich in de aanwezigheid van alcohol verschillend gedragen. Dit aspect valt buiten het bereik van deze procedure en het levert geen relevante informatie voor de kwestie waarom het hier gaat. Bij dit onderzoek is het belangrijker om te overwegen of het waargenomen in-vitro-effect een onaanvaardbaar risico voor patiënten vormt, dan te bevestigen dat het generieke en het oorspronkelijke middel bio-equivalent zijn.

Bij zijn beoordeling heeft het Comité de voor de verschillende tijdpunten ingediende gegevens in aanmerking genomen. Een sterke interactie na alcoholconsumptie wordt na verloop van tijd steeds minder waarschijnlijk vanwege verdunning door maagsap en speeksel, en het legen van de maag. Dit is aangetoond aan de hand van metingen van de gastroduodenale ethanolconcentraties na alcoholconsumptie bij gezonde vrijwilligers. De ethanolconcentraties in de maag na alcoholconsumptie daalden snel met 70 % in 10 minuten (Levitt et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). In de aanwezigheid van voedsel wordt het legen van de maag vertraagd, maar is het nog steeds significant (50-60 % in 1 uur, Levitt, 1997, en Cortot et al., *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

**3. De conclusies van het CHMP waren arbitrair. Ten eerste geeft het advies geen informatie over de acceptatiecriteria met betrekking tot de klinische betekenis van farmacokinetische interacties met alcohol. Ten tweede strookt de benadering van het CHMP ten aanzien van interactie met alcohol niet met zijn benadering ten aanzien van interacties met voedsel.**

Het advies geeft geen informatie over de acceptatiecriteria met betrekking tot de klinische betekenis van farmacokinetische interacties omdat er momenteel in dit verband geen standaard acceptatiecriteria zijn.

Bovendien is de IVIV-correlatie op het moment voor de meeste middelen onzeker. Uit het bovenstaande volgt dat de gepresenteerde gegevens over de in-vitro-effecten van alcohol op het oplosprofiel van deze middelen niet noodzakelijkerwijs een betrouwbare voorspellende factor voor het gedrag in vivo is. Daarom dienen aanbevelingen zoals schorsing en herformulering van middelen alleen goedgekeurd te worden voor middelen waarvan de interactie in vitro zodanig sterk is dat ze beschouwd worden als ernstige risico's voor patiënten.

In zijn gedetailleerde redenen voor heronderzoek verwees de vergunninghouder naar een middel van een concurrent, waarbij de afgifte van oxycodon in de aanwezigheid van alcohol wordt versneld, als voorbeeld van een mogelijk klinisch betekenisvolle interactie. Volgens de gegevens over een middel van een concurrent, gepresenteerd door de vergunninghouder die heronderzoek aanvraagt, begint dit middel de werkzame stof versneld af te geven na ongeveer 30 minuten na blootstelling aan alcohol en zou 76,5 % van de dosis oxycodon worden afgegeven binnen één uur na blootstelling aan alcoholconcentraties van ongeveer 24 %. Een middel met een dergelijk oplosprofiel kan niet worden beschouwd als een formulering met onmiddellijke afgifte.

Uit een soortgelijk oplosonderzoek uit 2007 bleek echter dat na 60 minuten de oplossnelheid van het referentiemiddel (dat door de vergunninghouder als een veilig middel wordt beschouwd) in afwezigheid van alcohol feitelijk hoger was dan de oplossnelheid van het gepresenteerde middel van de concurrent bij blootstelling aan 20 % alcohol.

Het is opmerkelijk dat het meest uitgesproken effect van alcohol, volgens de door de vergunninghouder gepresenteerde gegevens voor dit middel van de concurrent, niet bij de hoogste geteste alcoholconcentratie (40 %) optreedt, maar tussen 28 en 32 %. Ook hieruit blijken de beperkingen van de gepresenteerde gegevens.

Uit alle bovenstaande overwegingen, waaronder de beperkingen van de bestaande gegevens en de huidige stand van de wetenschap, volgt dat er momenteel door het Comité geen algemene aanbevelingen voor acceptatiecriteria met betrekking tot de klinische betekenis van farmacokinetische interacties met alcohol kunnen worden vastgesteld.

In de redenen voor heronderzoek stelde de vergunninghouder verder dat het CHMP in zijn advies interacties met alcohol anders benaderde dan interacties met voedsel.

Het is bekend dat voedsel een effect kan hebben op de farmacokinetische parameters van geneesmiddelen. In dit opzicht is het van belang om op te merken dat de effecten van voedselgerelateerde interacties in vivo worden gemeten. Daarom vormen de gegevens over de effecten van voedsel het nauwkeurigst mogelijke beeld van de daadwerkelijke mate van interactie. Voedselgerelateerde interacties worden in overweging genomen en worden ten bate van patiënten en voorschrijvers in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter vermeld.

Voor alcohol hebben de meeste gegevens betrekking op alleen in-vitrotests en daarom kan, om de hierboven genoemde redenen, niet worden aangenomen dat deze in vivo direct worden gereproduceerd. Aangezien de voorgestelde farmacodynamische waarschuwing het gelijktijdig gebruik met alcohol reeds afraadt en gezien de beperkingen van de in-vitrogegevens en de moeilijkheid van de interpretatie ervan door voorschrijvers, was de meerderheid van het Comité van mening dat de toevoeging van een waarschuwing voor een farmacokinetische interactie op basis van de in-vitrogegevens niet bevorderlijk zou zijn voor de duidelijkheid van de boodschap aan patiënten en voorschrijvers dat gelijktijdig gebruik met alcohol vermeden dient te worden.

Daarom wordt geconcludeerd dat de benadering niet inconsequent is. Ten eerste omdat er in het geval van alcohol altijd zal worden aanbevolen het middel niet met alcohol in te nemen, ongeacht de formulering. Ten tweede omdat de informatie in de samenvatting van de productkenmerken over interacties met voedsel, in tegenstelling tot de interacties met alcohol, voortkomt uit in-vivo-onderzoek en daarom een duidelijke toegevoegde waarde heeft voor de voorschrijver en de patiënt.

**4. Het advies was niet goed beargumenteerd. Met name werden er op basis van alleen de hulpstoffen aannames gedaan over het gedrag van sommige formuleringen. In dit opzicht hield het CHMP geen rekening met het bewijs dat bij de mondelinge toelichting op 23 juni 2010 werd ingediend dat dergelijke aannames niet correct zijn.**

De verwachte toename van de oplosbaarheid die bij middelen met gemodificeerde afgifte wordt waargenomen, is het resultaat van de destabilisatie van het systeem van gemodificeerde afgifte door alcohol. Dit zal verband houden met de bijzonderheden van elke formulering, te weten de fysische kenmerken van de hulpstoffen en het productieproces. In de gevallen waar de hoogste mate van interactie in vitro werd waargenomen, is het echter duidelijk dat de hoge oplosbaarheid van de hulpstoffen in alcohol een goede verklaring voor de waarneming vormde.

De vergunninghouder noemde in zijn redenen voor heronderzoek een artikel van Smith et al. (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) om te illustreren dat zonder beoordeling van de gegevens niet dient te worden verondersteld dat formuleringen niet door alcohol worden beïnvloed.

In zijn oorspronkelijke advies concludeerde het CHMP niet dat de geanalyseerde formuleringen niet door alcohol worden beïnvloed. In het advies wordt duidelijk gesteld dat 50 % van de formuleringen in vitro door alcohol bleek te worden beïnvloed. De vraag waar het echter om gaat, is of de mate van interactie zodanig is dat kan worden aangenomen dat deze klinisch significant is en een significant risico voor de patiënt vormt.

Hierbij moet worden opgemerkt dat hoewel de auteurs van het hierboven genoemde artikel verder concluderen dat *'in-vitro-oplossing aanwijzingen kan leveren over de robuustheid van formuleringen tegen ingenomen alcohol'*, er geen aanbevelingen worden gedaan over specifieke producten aangezien er *'...aanvullend onderzoek nodig is voor het begrip van de relatie tussen de toedieningsvorm, formulering en configuratie van het middel, en de afgifte van het geneesmiddel in de aanwezigheid van ethanol.'*

Na beoordeling van de gedetailleerde redenen voor heronderzoek en de argumenten die door de vergunninghouder zijn aangeleverd en na beoordeling van de standpunten van de rapporteurs, de wetenschappelijke discussie binnen het Comité en de conclusies van de ad-hocgroep van deskundigen,



alsmede de in dit verband door de vergunninghouder geuite bedenkingen, heeft het CHMP geconcludeerd dat middelen met een coating van polymethacrylaat-triëthylcitraat schadelijk zijn onder normale gebruiksomstandigheden en dat voor de rest van de producten de productinformatie aangepast dient te worden met een waarschuwing en een aanbeveling dat gelijktijdig gebruik van alcohol vermeden dient te worden. Het Comité is derhalve van mening dat het advies van 22 juli 2010 gehandhaafd dient te worden.

## Redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, de bijsluiters en de etikettering

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor orale middelen met gemodificeerde afgifte die opioïden van niveau III van de WHO-schaal voor pijnbestrijding (hevige, aanhoudende pijn die niet met eerdere medicatie bestreden kon worden) bevatten en die in de EU in de handel zijn, in acht heeft genomen;
- het Comité alle door de vergunninghouders overgelegde gegevens heeft bestudeerd;
- het Comité heeft geconcludeerd dat er ongeacht de formulering een farmacodynamische interactie tussen opioïdpreparaten en alcohol kan optreden;
- het Comité op basis van de gepubliceerde literatuur heeft geconcludeerd dat een aanzienlijk percentage van de patiëntenpopulatie die deze middelen gebruikt, zich niet van alcoholgebruik onthoudt ondanks bestaande waarschuwingen en contra-indicaties;
- het Comité heeft geconcludeerd dat middelen zonder een coating van polymethacrylaat-triëthylcitraat als mechanisme voor gemodificeerde afgifte onder normale gebruiksomstandigheden geen significante schadelijke interactie met alcohol doen vermoeden;
- het Comité echter heeft geconcludeerd dat, aangezien er een farmacodynamische interactie met alcohol kan optreden, de productinformatie van de hierboven genoemde middelen op een duidelijke en geharmoniseerde wijze de farmacodynamische interactie tussen opioïdpreparaten en alcohol dient te beschrijven;

heeft het Comité geadviseerd de handelsvergunningen waarvoor de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III, te wijzigen.

Aangezien er niet voor alle bij dit onderzoek betrokken geneesmiddelen gegevens zijn ingediend, dienen de nationale bevoegde instanties ervoor te zorgen dat er op basis van de mechanismen voor gemodificeerde afgifte van de middelen die in elke lidstaat zijn goedgekeurd, passende maatregelen worden genomen voor de afzonderlijke producten.

## Redenen voor de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor orale middelen met gemodificeerde afgifte die opioïden van niveau III van de WHO-schaal voor pijnbestrijding (hevige, aanhoudende pijn die niet met eerdere medicatie bestreden kon worden) bevatten, in acht heeft genomen;
- het Comité alle door de vergunninghouders overgelegde gegevens heeft bestudeerd;
- het Comité heeft opgemerkt dat er ongeacht de formulering een farmacodynamische interactie tussen opioïdpreparaten en alcohol kan optreden;
- het Comité daarnaast heeft overwogen dat het oplosprofiel van middelen die een coating van polymethacrylaat-triëthylcitraat als mechanisme voor gemodificeerde afgifte bevatten, aanzienlijk wordt beïnvloed door alcohol, waardoor een ongecontroleerd snelle afgifte van het merendeel van de werkzame stof optreedt en dat het middel derhalve een significante interactie met alcohol vertoont met mogelijk aanzienlijke klinische effecten (bv. ademhalingsdepressie en sterfte);
- het Comité op basis van de gepubliceerde literatuur heeft overwogen dat een aanzienlijk percentage van de patiëntenpopulatie die deze middelen gebruikt, zich niet van alcoholgebruik onthoudt ondanks bestaande waarschuwingen en contra-indicaties en dat de bestaande risicobeperkende maatregelen dit probleem niet afdoende verhelpen;
- het Comité ook van mening is dat aanvullende risicobeperkende maatregelen dit probleem niet naar behoren zouden verhelpen;
- het Comité daarom heeft overwogen dat patiënten die aan de bovengenoemde middelen en samengaan alcoholconsumptie worden blootgesteld, een aanzienlijk hoger risico op ernstige bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie en sterfte lopen;
- het Comité van mening is dat orale middelen met gemodificeerde afgifte die opioïden van niveau III op de WHO-schaal voor pijnbestrijding en een coating van polymethacrylaat-triëthylcitraat als mechanisme voor gemodificeerde afgifte bevatten, schadelijk zijn onder normale gebruiksomstandigheden overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd,

heeft het CHMP schorsing geadviseerd van de vergunning voor het in de handel brengen van orale middelen met gemodificeerde afgifte die opioïden van niveau III op de WHO-schaal voor pijnbestrijding en een coating van polymethacrylaat-triëthylcitraat als mechanisme voor gemodificeerde afgifte bevatten (zie bijlage I).

Voor opheffing van de schorsing dienen de vergunninghouders bewijs te leveren dat het middel opnieuw geformuleerd is, dat het een aanvaardbaar afgifteprofiel vertoont met hetzelfde kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidsprofiel als de momenteel goedgekeurde formulering, maar zonder de klinisch significante interactie met alcohol. De nieuwe formulering dient door de nationale bevoegde instanties van de betreffende lidstaten (zie bijlage IV) te worden goedgekeurd.