

BILAGA II

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande /ändring av produktresuméer, bipacksedlar och märkning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av orala opioidläkemedel på steg 3 i WHO:s, Världshälsoorganisationens, smärtrappa (intensiv och ihållande smärta som inte lindras av tidigare använda läkemedel) (se bilaga I)

1. Inledning

Den 18 september 2009 utlöste Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form.

I samband med förfarandena för godkännande för försäljning av oxikodoninnehållande läkemedel har möjliga skillnader i säkerhetsprofilen mellan originalläkemedlet och generiska produkter tagits upp när det gäller interaktionen med alkohol. CHMP ombads därför av Europeiska kommissionen att avgöra om särskilda åtgärder behöver vidtas för att hantera följderna av interaktionen mellan starka orala opioider med modifierad frisättning och alkohol.

Europeiska kommissionen begärde därför att CHMP skulle avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av orala läkemedel med modifierad frisättning på steg 3 på WHO:s smärtrappa (intensiv och ihållande smärta som inte lindras av tidigare använda läkemedel) (innehållande morfin, oxikodon, fentanyl och hydromorfon) ska fortsätta gälla, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas.

Läkemedel med modifierad frisättning är komplexa doseringsformer som är utformade för att frisätta läkemedel på ett kontrollerat sätt för att uppnå önskad effekt- och säkerhetsprofiler. Om systemet för modifierad frisättning påverkas av en extern faktor eller substans (till exempel alkohol) är det dock möjligt att en stor mängd av den aktiva substansen i läkemedlet frisätts under kort tid, ungefär som från en doseringsform med omedelbar frisättning. Denna effekt kallas "dose dumping".

För att kunna bedöma varje produkts potential för dose dumping ombads innehavarna av godkännanden för försäljning av läkemedel på steg 3 på WHO:s smärtrappa för behandling av svår smärta att lämna in data om sina produkter. Steg 3 på WHO:s smärtrappa inkluderar fentanyl, hydromorfon, morfin och oxikodon, men i dagsläget är inga orala fentanylinnehållande läkemedel med modifierad frisättning godkända i EU, eftersom fentanyl inte kan administreras oralt på grund av en markant första passage-effekt.

2. Kvalitetsaspekter

Upplösningssdata lämnades in för två olika system för kontrollerad frisättning av hydromorfon, fyra olika system för kontrollerad frisättning av oxikodon och sju olika system för kontrollerad frisättning av morfin.

Av de läkemedelsformuleringar som testades visade sig 50 procent påverkas av alkohollösningar *in vitro*. Alkohollösningens effekt på upplösningshastigheten var i de flesta fall liten, förutom för en morfinformulering (morfin kapslar för dosering en gång dagligen). Denna morfinformulering med en dragering av polymetakrylat-trietylцитrat som mekanism för modifierad frisättning har identifierats som ett läkemedel för vilket dose dumping kan inträffa när det intas tillsammans med alkohol. *In vitro*-data visade att 80 procent av läkemedlet frisattes inom 15 minuter i en 20-procentig alkohollösning. Den polymetakrylat-trietylцитratbaserade formuleringen är mycket känslig för alkohol, och de egenskaper som ger modifierad frisättning förstörs kort efter exponeringen, vilket får produkten att fungera ungefär som en formulering med omedelbar frisättning.

Ett hydromorfoninnehållande läkemedel och ett depåsystem bestående av ammoniometakrylatsampolymer (typ B) (Eudragit RS) påverkades också signifikant av höga koncentrationer av alkohol vid *in vitro*-upplösning. Detta läkemedel har aldrig marknadsförts.

Återstående system påverkades inte i någon signifikant grad av alkohol.

3. Kliniska aspekter

För de flesta av de läkemedel som bedömdes lämnades endast *in vitro*-data. I ett fåtal fall presenterade innehavaren av godkännandet för försäljning även resultat från *in vivo*-studier och/eller en översikt över rapporter om biverkningar som kan haft samband med samtidigt användning av alkohol.

In vivo-studier av en hydromorfonformulering baserad på ammoniometakrylatsampolymer (typ B) (Eudragit RS) bekräftade de befintliga *in vitro*-data som visar att formuleringen påverkas av alkohol.

En annan studie som genomfördes med en hydromorfonformulering baserad på cellulosaaacetat 398-10 och Macrogol 3350 bekräftade slutsatserna från *in vitro*-studierna: att effekten av samadministrerad alkohol på de farmakokinetiska parametrarna är relativt begränsad.

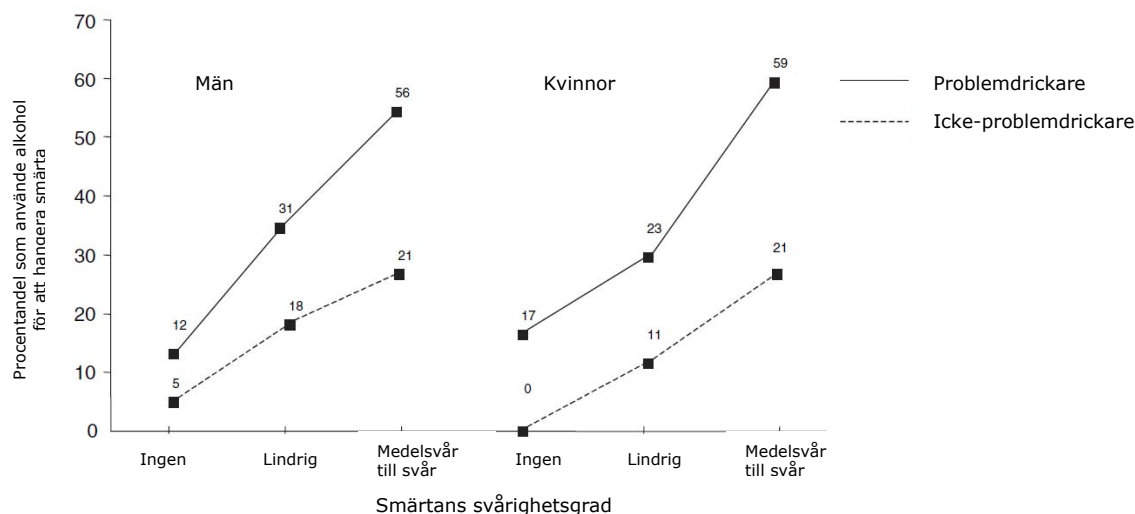
Resultaten av den enda studien med ett morfinläkemedel (en formulering med etylcellulosa-N-50, metakrylsyrasampolymer (typ C), polyetylen glykol 6000 och dietylftalat) visar att en relativt stor mängd alkohol nästan saknar effekt *in vivo*.

Ett fåtal fall av interaktion mellan alkohol och opioidläkemedel har rapporterats, de flesta i samband med avsiktlig överdosering eller missbruk tillsammans med andra läkemedel. Vissa av dessa fall hade dödlig utgång. Med tanke på typen av läkemedel och den berörda patientpopulationen kan man utgå ifrån att en betydande underrapportering föreligger.

Alkoholbruk är vanligt hos patienter med kronisk smärta eftersom alkohol minskar smärtupplevelsen. I den vetenskapliga litteraturen beskrivs alkoholkonsumtion som en metod för hantering av den stress som är förknippad med smärta.

Detta kan förvärras ytterligare av att många patienter med kronisk smärta även lider av depression. Samtidig depression och smärta har mycket större inverkan än något av tillstånden i sig, och hos patienter med smärta är depression associerad till fler smärtställen, högre smärtintensitet, längre smärtduration och större sannolikhet för dåliga behandlingssvar (Bair, J m.fl., Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890-897).

Sambandet mellan smärta och alkoholkonsumtion undersöktes av Brennan m.fl. i en kohort med 401 äldre personer med olika alkoholbeteenden (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Både problemdrickare och icke-problemdrickare ingick i studien. Både problemdrickare och icke-problemdrickare rapporterade att de använde alkohol för att hantera smärta, även om den sistnämnda gruppen gjorde det i mindre utsträckning (se figur 1). Smärta vid baslinjen var en signifikant predikativ faktor för alkoholanvändning under den treåriga uppföljningsperioden.



Figur 1 Användning av alkohol för att hantera smärta bland problemdrickare och icke-problemdrickare

Källa: Brennan m.fl., Addiction 2005 ; 100 : 777-86

Det kan hävdas att patienterna sannolikt använder mindre alkohol som självmediceringsstrategi om de får tillräcklig behandling med analgetika, till exempel opioider, men de nyligen publicerade resultaten från en dansk hälsoundersökning (Ekholm m.fl., Eur J Pain 2009; 13: 606-12) visar ett annat beteendemönster. I denna studie intervjuades de medverkande om antalet alkoholintag under den senaste veckan och frekvensen av episoder med intensivkonsumtion av alkohol under den senaste månaden (5 292 respondenter). Ungefär 20 procent av respondenterna rapporterade kronisk smärta (>6 månader). Sambandet mellan kronisk smärta och alkoholbruk sammanfattas i tabellen nedan.

Tabell 2

Resultat från en multivariat logistisk regressionsanalys visar sambandet mellan kronisk smärta och alkoholbeteende.

	%	Or ^a	95 % CI	n
<i>Högt alkoholintag^b</i>				
Totalt	14,2			5159
Kronisk smärta med opioidbruk	10,8	0,71	0,39–1,31	119
Kronisk smärta utan opioidbruk	13,5	0,91	0,74–1,13	943
Ingen kronisk smärta	14,4	1		4097
<i>Episoder med intensivkonsumtion av alkohol minst en gång i månaden^c</i>				
Totalt	48,8			5186
Kronisk smärta med opioidbruk	22,3	0,36	0,22–0,57	120
Kronisk smärta utan opioidbruk	42,5	0,87	0,74–1,02	953
Ingen kronisk smärta	50,9	1		4113
<i>Dricker alkohol mer sällan än en gång i månaden</i>				
Totalt	17,1			5178
Kronisk smärta med opioidbruk	33,1	2,41	1,58–3,67	120
Kronisk smärta utan opioidbruk	21,9	1,44	1,19–1,73	951
Ingen kronisk smärta	15,6	1		4107

^a Justerat för kön, ålder och kombinerad skolutbildning och yrkesutbildning.

^b Intag per vecka: män, >21 glas: kvinnor, >14 glas.

^c Fem glas eller mer vid ett enda tillfälle.

Patienter som behandlas med opioider tenderar att dricka mindre alkohol än patienter som inte alls använder opioidläkemedel. En signifikant procentandel av de patienter med kronisk smärta som använder opioider rapporterar dock ett högt alkoholintag (10,8 procent) och episoder med intensivkonsumtion av alkohol minst en gång i månaden (22,3 procent), trots befintliga varningar.

4. Nyttarisk-förhållande

Efter sammanvägning av alla inlämnade data kan slutsatsen dras att den stora majoriteten av de orala opioidinnehållande läkemedlen i Europeiska unionen inte uppvisar någon kliniskt signifikant interaktion med alkohol.

En farmakodynamisk interaktion med alkohol kan uppträda oavsett formulering, men i de flesta fall är den farmakokinetiska interaktionen inte kliniskt signifikant i så måtto att åtgärder krävs utöver den

föreslagna ordalydelsen i produktinformationen. 50 procent av de bedömda formuleringarna påverkas av alkohollösningar *in vitro*, men i de flesta fall är alkoholens effekt på upplösningshastigheten liten.

Undantaget är en morfinformulering med dragering av **polymetakrylat-trietylцитrat** som mekanism för modifierad frisättning, för vilken dose dumping kan inträffa när läkemedlet intas tillsammans med alkohol. Upplösningssprofilen för denna produkt (80 procent upplöst aktiv substans inom 15 minuter i 20-procentig alkohollösning) ligger inom Europeiska farmakopéns gräns för läkemedel med konventionell frisättning (inte mindre än 75 procent upplöst aktiv substans inom 45 minuter). Eftersom doseringen för det läkemedel som är baserat på denna frisättningsmekanism är en gång dagligen är dessutom morfininnehållet högt, varför risken för biverkningar efter dose dumping också är större.

En signifikant effekt observerades också för en hydromorfonformulering som ska tas en gång dagligen och som inte marknadsförs i EU.

Utifrån befintliga data, inklusive publicerade data om alkoholbruk hos patienter som behandlas med opioider, anser kommittén att befintliga varningar och kontraindikationer inte räcker för att skydda patienterna från den betydande interaktion med alkohol som har observerats för formuleringen med polymetakrylat-trietylцитrat. Kommittén anser också att ytterligare riskminimeringsåtgärder inte skulle räcka för att hantera problemet.

Detta innebär att patienter som tar denna specifika formulering utsätts för en betydligt ökad risk att drabbas av allvarliga biverkningar, till exempel andningsdepression och dödsfall.

För alla övriga starka opioidinnehållande orala läkemedel med modifierad frisättning som finns på den europeiska marknaden (formuleringar som inte innehåller polymetakrylat-trietylцитrat) gäller att ingen signifikant risk för dose dumping på grund av alkoholintag kunde identifierades. För alla dessa läkemedel gäller dock att en farmakodynamisk interaktion kan inträffa, vilket bör anges på ett enhetligt sätt i produktinformationen för alla läkemedlen. För de flesta av läkemedlen innehåller produktresumén redan varningar och hänvisningar till denna interaktion, men ordalydelsen bör harmoniseras för att säkerställa att den förmedlar samma nivå av medvetenhet om riskerna.

Bedömningen inom ramen för detta förfarande gav en översikt över de system för modifierad frisättning som används i Europeiska unionen i orala opioidinnehållande läkemedel. Data har inte lämnats in av alla innehavare av godkännanden för försäljning av orala opioidinnehållande läkemedel med modifierad frisättning på steg 3 på WHO:s smärtrappa som finns på den europeiska marknaden, och därmed kan det inte garanteras att alla läkemedel som är godkända i EU har bedömts. Nationella behöriga myndigheter ska därför utifrån den mekanism för modifierad frisättning som används i de läkemedel som är godkända i deras respektive medlemsstater besluta om vilka åtgärder som är lämpliga att vidta för enskilda produkter.

5. Omprövningsförfarande

Efter CHMP-yttrandet av den 22 juli 2010 lämnade en innehavare av godkännande för försäljning en utförlig redovisning av skäl till omprövning av yttrandet.

Innehavaren av godkännande för försäljning hade följande synpunkter:

1. CHMP hade inte behandlat frågan om den ytterligare risk för patienterna som opioidformuleringar med modifierad frisättning, vilka är känsligare för alkohol än referensläkemedlet, medför utan att ge patienterna någon ytterligare fördel.
2. I yttrandet hade heller ingen hänsyn tagits till det tidigare rådet från kommitténs egna arbetsgrupper, dvs. EWP (arbetsgruppen för läkemedelseffekt) och QWP (arbetsgruppen för kvalitetsfrågor), vilket hade begärts av CMD(h). Inte heller innehöll yttrandet några egentliga skäl till att inte ta hänsyn till dessa råd.
3. CHMP:s slutsatser var godtyckliga. För det första innehåller yttrandet ingen information om vilka godtagbarhetskriterier som ska tillämpas när det gäller den kliniska betydelsen av farmakokinetiska interaktioner med alkohol. För det andra är CHMP:s behandling av alkoholinteraktion inte konsekvent med behandlingen av födointeraktioner.

4. Argumentationen i yttrandet var inte korrekt. Särskilt gäller att antaganden gjordes om vissa formuleringars uppträdande endast utifrån hjälpämnen. I detta sammanhang tog CHMP ingen hänsyn till de rön som tillhandahölls vid det muntliga förfarandet den 23 juni 2010 och som visade att sådana antaganden inte är hållbara.

Efter begäran från innehavaren av godkännande för försäljning sammankallade CHMP ett särskilt expertmöte med experter på formuleringsteknik, farmakokinetik och klinisk/medicinsk praxis för att på rådgivande grund kunna besvara specifika frågor i samband med skälen till omprövning.

Efter att ha bedömt den utförliga redovisning av skäl till omprövning som hade lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, rapportörernas bedömningsrapporter och slutsatserna från det särskilda expertmötet tillsammans med de betänkligheter innehavaren av godkännandet för försäljning hade uttryckt rörande slutsatserna från expertmötet och all information som hade lämnats in under hänskjutningsförfarandet diskuterade CHMP vart och ett av de skäl som hade lämnats in:

1. CHMP hade inte behandlat frågan om den ytterligare risk för patienterna som opioidformuleringar med modifierad frisättning, vilka är känsligare för alkohol än referensläkemedlet, medför utan att ge patienterna någon ytterligare fördel.

Frågan om ytterligare risk för patienten togs upp av CHMP i dess ursprungliga yttrande, och som en följd av detta antogs en rekommendation om att tillfälligt upphäva godkännandet för och omformulera de formuleringar för vilka interaktionen var av en sådan storleksordning att läkemedlet i huvudsak liknar en formulering med omedelbar frisättning (samtidigt som den innehåller den opioiddos som är lämplig för en formulering med modifierad frisättning). I detta sammanhang kan det ha betydelse att läkemedlet är avsett att tas en eller två gånger dagligen på grund av de högre doser som normalt ingår i formuleringar som ska tas en gång dagligen.

Dessutom enades CHMP om att alla övriga läkemedel på den europeiska marknaden skulle förses med en farmakodynamisk varning. Detta är motiverat eftersom en farmakodynamisk interaktion mellan opioidläkemedel och alkohol kan inträffa oavsett formulering. Kommittén diskuterade också möjligheten att införa en farmakokinetisk varning i de fall då en viss grad av ytterligare interaktion kunde misstänkas för en formulering. Det noterades i detta sammanhang att sambandet mellan *in vitro* och *in vivo* i de flesta fall är oklart och att det därför skulle vara olämpligt att utgå ifrån att en farmakokinetisk interaktion föreligger. Detta framgår tydligt av befintliga data för ett specifikt läkemedel för vilket *in vitro*-interaktionen är signifikant men de farmakokinetiska parametrarna inte skiljer sig signifikant mellan försökspersoner som tar läkemedlet med vatten och försökspersoner som tar det med alkohol (en formulering med etylcellulosa-N-50, metakrylsyrasampolymer (typ C), polyetylen glykol 6000 och dietylfталat).

Kommittén gjorde även en reflektion om hur användbart det är för forskrivare och patienter med en farmakokinetisk varning i produktinformationen som hänvisar till *in vitro*-data. Med tanke på att den föreslagna farmakodynamiska varningen redan avråder från samtidigt intag av läkemedlet och alkohol och även med tanke på *in vitro*-datas begränsningar och svårigheten för forskrivare att tolka dessa data, ansåg en majoritet av kommitténs ledamöter att tillägg av en varning om farmakokinetisk interaktion baserad på *in vitro*-data inte skulle förtydliga budskapet till patienter och forskrivare att samtidigt intag av alkohol ska undvikas.

2. I yttrandet hade ingen hänsyn tagits till det tidigare rådet från kommitténs egna arbetsgrupper, dvs. EWP (arbetsgruppen för läkemedelseffekt) och QWP (arbetsgruppen för kvalitetsfrågor), vilket hade begärts av CMD(h). Inte heller innehöll yttrandet några egentliga skäl till att inte ta hänsyn till dessa råd.

När CHMP antog sitt yttrande av den 22 juli 2010 om detta förfarande var kommittén fullt medveten om de olika arbetsgruppernas ståndpunkter. QWP:s råd var att formuleringarna, om möjligt, skulle utvecklas på ett sådant sätt att en fysikalisk-kemisk oförenlighet med alkohol kan undvikas. Om detta inte skulle vara möjligt rekommenderade QWP att en alternativ ordalydelse skulle läggas till i produktinformationen. Frågan om vad som kan anses vara en kliniskt signifikant interaktion med alkohol överlämnades åt EWP. Rådet från EWP var att överväga ett värstascenario, med bland annat uppehållstider i magsäcken på 1–2 timmar och potentiell exponering för höga alkoholkoncentrationer. Som en följd av detta var EWP:s rekommendation att varningstexter på etiketten och behandlingsstrategier skulle övervägas i de fall då snabbare frisättning av läkemedel observeras.

I sin utförliga redovisning av skäl till omprövning hänvisar innehavaren av godkännande för försäljning till en statistisk analys som bekräftar att ett generikum och originalläkemedlet uppför sig olika i närvaro av alkohol. Denna aspekt ligger utanför detta förfarandes område och ger ingen information som är relevant för den aktuella frågeställningen. Det viktiga vid denna granskning är att bedöma huruvida den *in vitro*-effekt som observerats utgör en oacceptabel risk för patienterna, snarare än att bekräfta att det generiska läkemedlet och originalläkemedlet är bioekvivalenta.

Vid sin bedömning tog kommittén hänsyn till data som lämnats in för de olika tidpunkterna. En betydande interaktion efter alkoholintag blir allt mindre sannolik med tiden på grund av utspädningseffekten från sekret från magsäcken och från saliv samt magsäckstömningen. Detta framgår av mätningar av etanolhalter i magsäck och duodenum hos friska frivilliga försökspersoner efter alkoholintag. Etanolhalten i magsäcken sjönk snabbt efter alkoholintag med 70 procent på 10 minuter (Levitt m.fl., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273:951-957, 1997). Med föda fördröjs tömningen av alkohol från magsäcken men är fortfarande betydande (50–60 procent på 1 timme, Levitt, 1997 och Cortot m.fl., *Digestive Diseases and Sciences* 1986; 31:343-48).

3. CHMP:s slutsatser var godtyckliga. För det första innehåller yttrandet ingen information om vilka krav som ska tillämpas när det gäller den kliniska betydelsen av farmakokinetiska interaktioner med alkohol. För det andra är CHMP:s behandling av alkoholinteraktion inte konsekvent med behandlingen av födointeraktioner.

Yttrandet ger ingen information om vilka godtagbarhetskriterier som ska tillämpas när det gäller den kliniska betydelsen av farmakokinetiska interaktioner eftersom det i dagsläget inte finns några kriterier som kan tillämpas i detta sammanhang.

Dessutom är korrelationen mellan *in vitro*- och *in vivo*-data för närvarande osäker för de flesta läkemedel. Därav följer att data som presenteras om *in vitro*-effekter av alkohol på dessa läkemedels upplösningsprofil inte nödvändigtvis är en tillförlitlig predikativ faktor för deras *in vivo*-uppträdande. Därför bör rekommendationer om exempelvis tillfälligt upphävande av godkännandet och omformulering av läkemedel antas endast för produkter för vilka *in vitro*-interaktionen är av en sådan storleksordning att läkemedlet anses utgöra en allvarlig risk för patienterna.

I sin utförliga redovisning av skälen till omprövning hänvisar innehavaren av godkännande för försäljning till ett konkurrerande läkemedel i vilket frisättningen av oxikodon sker snabbare i närvaro av alkohol som ett exempel på en interaktion som potentiellt har klinisk betydelse. Enligt data för det konkurrerande läkemedel som presenteras av den innehavare av godkännande för försäljning som begär omprövning börjar detta läkemedel uppvisa en snabbare frisättning av den aktiva substansen efter cirka 30 minuters exponering för alkohol och det hävdas också att 76,5 procent av oxikodondosen frisätts inom en timmes exponering för alkoholkoncentrationer runt 24 procent. Ett läkemedel med denna upplösningsprofil kan inte anses uppträda som en formulering för omedelbar frisättning.

En likartad upplösningsstudie från 2007 visade dock att upplösningshastigheten för referensläkemedlet (som innehavaren av godkännande för försäljning betraktar som ett säkert läkemedel) vid 60 minuter i frånvaro av alkohol faktiskt var högre än det konkurrerande läkemedlets upplösningshastighet vid exponering för 20-procentig alkohol.

Det bör noteras att den mest uttalade effekten av alkohol i de data som presenteras av innehavaren av godkännande för försäljning inte föreligger vid de högsta alkoholkoncentrationer som testats (40 procent) utan mellan 28 procent och 32 procent. Detta tydliggör ytterligare begränsningarna hos de data som presenteras.

Av de överväganden som behandlas ovan, inklusive begränsningarna hos befintliga data och det nuvarande vetenskapliga kunskapsläget, följer att kommittén i nuläget inte kan fastställa allmänna rekommendationer om godtagbarhetskriterier som ska tillämpas när det gäller den kliniska betydelsen av farmakokinetiska interaktioner med alkohol.

I sina skäl till omprövning ansåg innehavaren av godkännande för försäljning vidare att CHMP:s yttrande var inkonsekvent i sin behandling av alkoholinteraktion jämfört med födointeraktioner.

Det är välkänt att föda kan påverka läkemedels farmakokinetiska parametrar. Det är i detta sammanhang viktigt att notera att effekterna av födorelaterade interaktioner mäts *in vivo* och att data om effekterna av föda därför så exakt som möjligt avspeglar interaktionens verkliga omfattning.

Födorelaterade interaktioner beaktas och avspeglas i produktresumén och bipacksedeln som information till patienter och förskrivare.

För alkohol kommer huvuddelen av tillgängliga data endast från *in vitro*-tester och kan av de skäl som tidigare angetts inte direkt reproduceras *in vivo*. Med tanke på att den föreslagna farmakodynamiska varningen redan tar upp samtidigt intag av alkohol och även med tanke på begränsningarna hos *in vitro*-data och svårigheterna för förskrivare att tolka dessa, ansåg majoriteten av kommitténs ledamöter att tillägg av en varning om farmakokinetisk interaktion baserad på en beskrivning av *in vitro*-data inte skulle förtydliga budskapet till patienter och förskrivare att samtidigt intag av alkohol ska undvikas.

Slutsatsen blir därmed att behandlingen inte är inkonsekvent. För det första, när det gäller alkohol, eftersom en rekommendation om att inte ta läkemedlet tillsammans med alkohol alltid kommer att finnas, oavsett formulering. För det andra eftersom informationen i produktresumén om födointeraktioner till skillnad från alkoholinteraktion avspeglar *in vivo*-studier och därför har ett uppenbart mervärde för förskrivare och patient.

4. Argumentationen i yttrandet var inte korrekt. Särskilt gäller att antaganden gjordes om vissa formuleringars uppträdande endast utifrån hjälpämnen. I detta sammanhang tog CHMP ingen hänsyn till de rön som tillhandahölls vid det muntliga förfarandet den 23 juni 2010 och som visade att sådana antaganden inte är hållbara.

Den förväntade ökning av upplösningshastigheten som observerats för läkemedel med modifierad frisättning är en följd av att systemet för modifierad frisättning blir instabilt i närvaro av alkohol. Effekten är avhängig av varje formuleringens särskilda egenskaper, dvs. hjälpämnenas fysikaliska egenskaper och tillverkningsprocessen. Det är dock klart att hjälpämnenas höga löslighet i alkohol var en uppenbar förklaring i de fall där de kraftigaste *in vitro*-interaktionerna observerades.

Innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade i sina skäl till omprövning till en artikel av Smith m.fl. (In vitro dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media, International Journal of Pharmaceutics 398 (2010) 93-96) för att åskådliggöra att formuleringar inte bör antas vara opåverkade av alkohol utan att data utvärderas.

I sitt ursprungliga yttrande drog CHMP inte slutsatsen att de analyserade formuleringarna var opåverkade av alkohol. Det anges tydligt i yttrandet att 50 procent av formuleringarna hade visats påverkas av alkohol *in vitro*. Den fråga som diskuteras är dock huruvida interaktionens omfattning är sådan att den kan antas ha klinisk betydelse och utgöra en betydande risk för patienten.

Författarna till den ovannämnda artikeln drar slutsatsen att *"in vitro-upplösning kan ge information om formuleringars beständighet mot intagen alkohol"*, men man bör lägga märke till att inga rekommendationer utfärdas om specifika läkemedel med tanke på att *"... ytterligare forskning krävs för förståelse av förhållandet mellan dosform, läkemedelsformulering och läkemedelsfrisättningens konfiguration i närvaro av alkohol"*.

Efter att ha bedömt alla de utförligt redovisade skälen till omprövning och den argumentation som läggs fram av innehavaren av godkännande för försäljning och efter att ha övervägt rapportörernas synpunkter och den särskilda expertgruppens slutsatser samt de betänkligheter som innehavaren av godkännande för försäljning tar upp i detta avseende drog CHMP slutsatsen att läkemedel med en dragering av polymetakrylat-trietylцитrat är skadliga under normala användningsförhållanden och att produktinformationen för återstående läkemedel bör ändras genom tillägg av en varning och en rekommendation om att undvika samtidigt alkoholintag. Kommittén anser därför att dess yttrande av den 22 juli 2010 bör upprätthållas.

Skäl till ändring av produktresuméer, bipacksedlar och märkning

Kommittén rekommenderade därför att det godkännande för försäljning för vilket relevanta avsnitt av produktresumé och bipacksedel anges i bilaga III skulle ändras av följande skäl:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, för orala opioidinnehållande läkemedel med modifierad frisättning på steg 3 på WHO:s smärtrappa (intensiv och ihållande smärta som inte lindras av tidigare använda läkemedel).
- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som hade lämnats in av innehavarna av godkännanden för försäljning.
- Kommittén ansåg att en farmakodynamisk interaktion mellan opioidläkemedel och alkohol kan inträffa oavsett formulering.
- Utifrån publicerad litteratur ansåg kommittén att en betydande andel av den patientpopulation som använder dessa läkemedel inte avstår från alkoholkonsumtion trots befintliga varningar och kontraindikationer.
- Kommittén kom fram till att det inte finns något som tyder på att läkemedel som inte har dragering med polymetakrylat-trietylcitrat som mekanism för modifierad frisättning uppvisar någon signifikant interaktion med alkohol som kan betraktas som skadlig under normala användningsförhållanden.
- Kommittén ansåg dock att produktinformationen för ovannämnda läkemedel på ett tydligt och harmoniserat sätt ska beskriva den farmakodynamiska interaktionen mellan opioidläkemedel och alkohol, eftersom en sådan interaktion kan uppträda.

Eftersom data inte lämnades in för alla läkemedel som berörs av denna granskning ska nationella behöriga myndigheter se till att lämpliga åtgärder vidtas för enskilda läkemedel baserat på mekanismen för modifierad frisättning hos godkända läkemedel i varje medlemsstat.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning

CHMP rekommenderade att godkännandet för försäljning av orala opioidinnehållande läkemedel med modifierad frisättning på steg 3 på WHO:s smärtrappa som innehåller dragering med polymetakrylat-trietylcitrat som mekanism för modifierad frisättning (se bilaga I) tillfälligt skulle upphävas av följande skäl:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, för orala opioidinnehållande läkemedel med modifierad frisättning på steg 3 på WHO:s smärtrappa (intensiv och ihållande smärta som inte lindras av tidigare använda läkemedel).
- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som hade lämnats in av innehavarna av godkännanden för försäljning.
- Kommittén noterade att en farmakodynamisk interaktion mellan opioidläkemedel och alkohol kan inträffa oavsett formulering.
- Dessutom beaktade kommittén att upplösningsprofilen för produkter med en dragering med polymetakrylat-trietylcitrat som mekanism för modifierad frisättning påverkas signifikant i närvaro av alkohol, vilket leder till en okontrollerad snabb frisättning av huvuddelen av den aktiva substansen och därför innebär att läkemedlet uppvisar en signifikant interaktion med alkohol som har potential att ge signifikanta kliniska effekter (t.ex. andningsdepression och dödsfall).
- Utifrån publicerad litteratur ansåg kommittén att en signifikant andel av den patientpopulation som använder dessa läkemedel inte avstår från alkoholkonsumtion trots befintliga varningar och kontraindikationer, och att de befintliga riskminimeringsåtgärderna därför inte innebär en adekvat hantering av problemet.
- Kommittén menar också att ytterligare riskminimeringsåtgärder inte skulle räcka för att hantera problemet.
- Kommittén ansåg därför att patienter som exponeras för ovannämnda läkemedel och samtidigt alkoholintag löper signifikant ökad risk att drabbas av allvarliga biverkningar, till exempel andningsdepression och dödsfall.
- Kommitténs ståndpunkt är att orala opioidläkemedel med modifierad frisättning på steg 3 på WHO:s smärtrappa som innehåller dragering med polymetakrylat-trietylcitrat som mekanism för modifierad frisättning är skadliga vid normal användning i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form.

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra att gälla måste innehavarna av godkännanden för försäljning tillhandahålla bevis för att läkemedlet har omformulerats samt för att det uppvisar en godtagbar frisättningsprofil med samma kvalitets-, säkerhets- och effektprofil som den formulering som nu är godkänd men utan den nuvarande kliniskt signifikanta interaktionen med alkohol. Den nya formuleringen måste godkännas av nationella behöriga myndigheter i berörda medlemsstater (se bilaga IV).