

Die „Alcohol Dose Dumping“-Problematik

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

Lehrstuhl für „Drug Regulatory Affairs“ der RFW-Universität Bonn, Bonn

Hintergrund

Seit langem ist bekannt¹⁾, dass bei retardierten Arzneiformen unter dem Einfluss von Alkohol die Retardierung aufgehoben werden und es zur Freisetzung unerwünscht großer Mengen Wirkstoff – bis zur gleichzeitigen Freisetzung der Gesamtmenge – kommen kann. Dieser Effekt wird „alcohol dose dumping“ genannt. Bis zum heutigen Tag ist das Problem höchst relevant, und seine Vermeidung wird nur von wenigen Herstellern beherrscht.

Sachstand

Im Jahr 2005 führte dieser Effekt zu einer FDA ALERT [07/2005] Reaktion²⁾ mit nachfolgender – einvernehmlicher – Marktrücknahme von Palladone³⁾ XL (retardiertes Hydromorphon hcl) der Fa. Purdue Pharma:

FDA is issuing this public health advisory to inform patients and health care providers that the sponsor of Palladone, Purdue Pharma, has agreed to suspend sales and marketing of Palladone (hydromorphone hydrochloride, extended release capsules), a potent narcotic painkiller, because of the potential for severe side effects if Palladone is taken with alcohol. Purdue Pharma provided FDA data that showed that drinking alcohol while taking Palladone may cause rapid release of hydromorphone, leading to high drug levels

in the body, with potentially fatal effects. High drug levels of hydromorphone may depress or stop breathing, cause coma, and even cause death⁴⁾.

Die kanadische Behörde schloss sich dem im August 2005 im wesentlichen an⁵⁾:

Palladone XL has been withdrawn from the US market. Although the interaction with alcohol described here may be specific to this drug, Health Canada has recommended that users of other slow-release opioids shall be warned (Black Box Warning) of the potential for dose dumping if they consume alcohol. Health Canada has also requested that manufacturers of long-acting opioids submit data on the safety of their products when consumed with alcohol to the agency within the next 6 months⁶⁾.



Univ.-Prof. Dr. Harald G. Schweim

1950 in Elmshorn geboren, Teilstudium der Chemie, Studium der Lebensmittelchemie und Pharmazie (Hamburg 1972 bis 1977), Promotion (1981) und Habilitation (1989) Medizininformatiker (1999), Fachapotheker für Arzneimittelinformation (1999) und Öffentliches Gesundheitswesen (2001). Privatdozent bzw. apl. Professor in Hamburg (1989), FU-Berlin (1996) und Bonn (1999). Leiter der Abteilung, später des Fachbereiches „Arzneimittelzulassung“ im AMI des BGA Berlin (1992 bis 1995), Direktor des DIMDI, Köln (1996 bis 2002). Präsident und Professor des BfArM, Bonn (2000 bis 2004) (In der Zeitüberschneidung für beide Institutionen zuständig). Seit Dezember 2004 Universitätsprofessor für „Drug Regulatory Affairs“ in Bonn.

¹⁾ Zum Beispiel Hendeles, L., Wubben, P., Weinberger, M., Food-induced dose dumping of once-a-day theophylline. *Lancet* **22**, 1471 (1984).

²⁾ <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/palladone/default.htm>

³⁾ <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/palladone.htm>

⁴⁾ Kursivschrift: Zitate (Auszüge).

⁵⁾ http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_84_e.html

⁶⁾ Murray, S., Woollorton, E., *JAMC* **27**, 173 (7) (2005).

Seit jener Zeit wird unter führenden Zulassungsbehörden umfangreich die „alcohol dose dumping“-Problematik für Opioide und andere Pharmaka diskutiert⁷⁾, wenn auch die Datenlage in Recherchen zeigt, dass das Problem in Europa weniger im Fokus zu stehen scheint, obwohl sogar die WHO in ihrem Newsletter die Problematik aufgegriffen hat⁸⁾.

Vor diesem Hintergrund ist es verwunderlich, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Zulassungen für retardierte Oxycodon-Generika ausgesprochen hat, die z. T. schon zum 1. 3. 2007 in den Markt eingeführt wurden. Bei deren Zulassung wurden ausweislich aller verfügbaren Informationen – wie z. B. der informativen Texte – nicht einmal Warnhinweise angeordnet, obwohl die Produkte ein „alcohol dose dumping“ Problem aufweisen müssten. Diese Problematik scheint im Zulassungsverfahren nicht beleuchtet worden zu sein.

Die FDA hat verschiedentlich eine relativ einfache absichernde Methode propagiert:

„An in vivo pharmacokinetic study examining whether there is an alcohol-formulation interaction is not the preferred approach. To be consistent with these FDA principles – intended to minimize risk to subjects – reliable alternate approaches to an in vivo evaluation are preferred“⁹⁾.

Als Testanordnung empfiehlt die FDA, unter Hinweis auf die Guidance for Industry Potassium Chloride Modified-Release, Tablets and Capsules: In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing vom August 2002 die dort verwendete Methode abzuwandeln:

„Prioritization of currently marketed products for testing: „Worst case“ dissolution test, 40 % V/V EtOH“.

Ligand Pharmaceuticals hat dem folgend in einem Brief an die Fachkreise veröffentlicht¹⁰⁾:

„In vitro studies performed by the FDA demonstrated that when AVINZA 30 mg was mixed with 900 mL of buffer solutions containing ethanol (20 % and 40 %), the dose of morphine that was released was alcohol concentration-dependent, leading to a more rapid release of

morphine. While the relevance of in vitro lab tests regarding AVINZA to the clinical setting remains to be determined, this acceleration of release may correlate with in vivo rapid release of the total morphine dose, which could result in the absorption of a potentially fatal dose of morphine“.

Zusammenfassung

Da die Problematik wissenschaftlich breit diskutiert wurde und Zulassungsbehörden den Stand der wissenschaftlichen Diskussion besonders in Vigilanzfällen verfolgen müssen, sind die jetzt ausgesprochenen Zulassungen nicht eben nachvollziehbar, zumal nun aktuell für wenige Wochen alte Zulassungen ein Stufenplanverfahren¹¹⁾ eingeleitet wird.

⁷⁾ FDA's ACPS Meeting, October 2005.

⁸⁾ WHO, Pharmaceuticals Newsletter No. 4 (2005).

⁹⁾ A. S. Hussain, Ph.D., Deputy Director, OPS/CDER/FDA, ACPS Meeting October 26 (2005).

¹⁰⁾ Dear Healthcare Professional Letter, October (2005).

¹¹⁾ Laut Rundschreiben von Pharmaverbänden: „Mit Datum vom 13. März 2007 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Stufenplanverfahren der Stufe I zu retardierten Oxycodonhaltigen Arzneimitteln eröffnet“.

Korrespondenz:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil.
Harald G. Schweim,
Lehrstuhl für „Drug Regulatory Affairs“ der RFW-Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 3,
53121 Bonn (Germany),
e-mail: schweim@web.de