



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. april 2011
EMA/728909/2010 rev.1
EMA/H/A-31/1232

Spørgsmål og svar vedrørende revurderingen af orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af WHO's niveau III-skala for smertebehandling

Resultat af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har foretaget en revurdering af sikkerhed og virkning af orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af WHO's niveau III-skala for smertebehandling. EMA's Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved de fleste af disse lægemidler fortsat opvejer risiciene, men at der for hele lægemiddelklassens vedkommende konsekvent bør advares mod at bruge disse lægemidler sammen med alkohol.

Udvalget konkluderede dog, at markedsføringstilladelserne for lægemidler med modificeret udløsning, som indeholder et "polymethacrylat-triethylcitrat-kontrolleret udløsningssystem", bør suspenderes. Disse suspenderinger vil være gældende, indtil de virksomheder, der fremstiller disse lægemidler, har reformuleret dem, så de er mere stabile i alkohol. Efter revurderingen bekræftede udvalget disse anbefalinger den 18. november 2010.

Hvad er orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af WHO's niveau III-skala for smertebehandling?

Orale opioide lægemidler med modificeret udløsning omfattet af WHO's niveau III-skala for smertebehandling er stærke smertestillende midler, som tages gennem munden, og som anvendes til at behandle intense smerter, der ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med andre lægemidler. De omfatter morfin og de relaterede lægemidler oxycodon og hydromorphon, der alle virker ved at binde sig til receptorer i hjernen og rygmarven for at hindre smerte. De kaldes lægemidler på "WHO's niveau III-skala", fordi de befinder sig på det højeste trin i Verdenssundhedsorganisationens tretrinnsstige for smertebehandling. Denne stige giver anbefalinger om, i hvilken rækkefølge smertestillende midler af stigende styrke skal anvendes for at kontrollere en patients smerte¹.

Lægemidler med "modificeret udløsning" frigiver det aktive stof langsomt, ofte over mange timer. Dette mindsker det antal gange om dagen, som en patient skal tage lægemidlet. Tabletter og kapsler med modificeret udløsning fremstilles ved at kombinere det aktive stof med andre stoffer, der

¹ Se: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.



nedbrydes langsomt i kroppen eller begrænser det aktive stofs frigivelse, såsom cellulosebaserede stoffer og polymerer. Det kaldes "systemer med kontrolleret udløsning".

Over 500 forskellige lægemidler, som tilhører den gruppe lægemidler, der er omfattet af WHO's niveau III-skala, er godkendt i EU's medlemsstater.

Hvorfor blev disse lægemidler vurderet igen?

Disse lægemidler blev vurderet igen som følge af betænkeligheder med hensyn til alkohols virkning på den måde, de aktive stoffer frigives på i kroppen. Eftersom nogle af de kemikalier, der anvendes i systemerne med kontrolleret udløsning, opløses i alkohol, er der en teoretisk mulighed for, at de aktive stoffer kan blive frigivet for hurtigt, hvis disse lægemidler tages sammen med alkohol. Dette kaldes "dosisdumping" og kan udsætte patienter for risikoen for at blive eksponeret for store doser af opioidet, hvilket medfører bivirkninger såsom respirationsdepression (vejrtrækningsproblemer).

Derfor bad Europa-Kommissionen CHMP om at foretage en vurdering af disse lægemidlers risk/benefit-forhold, med særligt fokus på deres interaktioner med alkohol, og om at afgive udtalelse om, hvorvidt deres markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage i hele EU.

Hvilke data vurderede CHMP?

CHMP vurderede resultaterne af laboratorieundersøgelserne og så på den måde, som systemer med kontrolleret udløsning fungerer på, når de placeres i opløsninger, der indeholder alkohol. Man så på syv forskellige systemer anvendt sammen med morfin, to anvendt sammen med hydromorphon og fire anvendt sammen med oxycodon. CHMP brugte resultaterne af disse undersøgelser til at forudsige, hvad der ville ske, hvis disse lægemidler blev taget sammen med alkohol. Der var ligeledes informationer til rådighed fra undersøgelser af frivillige forsøgspersoner.

CHMP tog også højde for information fra undersøgelser, hvor man så på drikkevanerne hos patienter med stærke smerter, herunder patienter med kræft i et fremskredent stadium.

Hvad konkluderede CHMP?

CHMP konkluderede, at der hos ca. halvdelen af de undersøgte systemer med kontrolleret udløsning skete en let stigning i mængden af aktivt stof, når de blev placeret i en alkoholopløsning, men at denne virkning var mild og kun ville have en mindre effekt på frigivelsen af det aktive stof.

For et af de undersøgte systemer med kontrolleret udløsning – kapsler til indtagelse én gang dagligt, hvor der anvendes et polymethacrylat-triethylcitrat-overtræk til at kontrollere frigivelsen af morfin – var der en signifikant interaktion med alkohol. Når disse kapsler blev lagt i en 20 % alkoholopløsning, blev 80 % af det aktive stof frigivet i løbet af 15 minutter. Det betyder, at næsten en hel dagsdosis morfin ville blive frigivet med det samme, hvis en patient tog kapslen sammen med et stort glas ren, stærk spiritus såsom whisky eller vodka.

CHMP bemærkede, at brugen af dette lægemiddel i kombination med alkohol allerede er kontraindiceret. Undersøgelser af drikkevanerne hos patienter med stærke smerter viste dog, at mange patienter drikker alkohol, når de bliver behandlet med stærke opioider.

Derfor konkluderede CHMP, at opioider med modificeret udløsning, hvor der anvendes et polymethacrylat-triethylcitrat-kontrolleret udløsningssystem, er yderst følsomme over for alkohol, og at der er risiko for dosisdumping, hvis patienterne drikker alkohol, når de tager dem. Udvalget anbefalede således, at markedsføringstilladelserne for disse lægemidler suspenderes, indtil de virksomheder, der fremstiller disse lægemidler, har reformuleret dem, så de er mere stabile i alkohol.

For alle andre lægemidler i denne klasse konkluderede udvalget, at deres fordele fortsat opvejer risiciene, og udvalget anbefalede derfor, at deres markedsføringstilladelser opretholdes. CHMP bemærkede dog, at alle lægemidler i denne klasse potentielt kan interagere med alkohol, f.eks. ved at øge opioidets sedative virkninger. Derfor anbefalede udvalget, at advarslerne om denne interaktion blev medtaget i al information til læger og patienter for alle orale opioide lægemidler omfattet af WHO's niveau III-skala.

CHMP bekræftede ovenstående konklusioner efter at have revurderet sin udtalelse. De fuldstændige ændringer af informationen til læger og patienter findes [her](#).

Hvilke anbefalinger gives der til patienter og ordinerende læger?

- Læger, som ordinerer opioider med modificeret udløsning, og deres patienter skal være klar over den potentielle interaktion mellem disse lægemidler og alkohol. De skal være opmærksomme på de begrænsninger og advarsler, der gælder for de lægemidler, som de bruger.
- De ordinerende læger mindes om, at et stort antal opioider med modificeret udløsning er tilgængelige i de enkelte medlemsstater. De bør overveje at lade patienter, som i øjeblikket tager opioider, der indeholder det polymethacrylat-triethylcitrat-kontrollerede udløsningssystem, skifte til andre lægemidler, så længe suspenderingen er gældende.
- Patienter, som har spørgsmål, bør henvende sig til deres læge eller på apoteket.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 20. april 2011.