



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. April 2011
EMA/728909/2010 Rev.1
EMA/H/A-31/1232

Fragen und Antworten zu der Überprüfung von oralen Opioid-Arzneimitteln mit veränderter Wirkstofffreisetzung der Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Schmerzbekämpfung

Ergebnis eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Die Europäische Arzneimittelagentur hat eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von oralen Opioid-Arzneimitteln mit veränderter Wirkstofffreisetzung der Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Schmerzbekämpfung durchgeführt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen der meisten dieser Arzneimittel nach wie gegenüber ihren Risiken überwiegt, die Warnhinweise zur Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Alkohol in dieser gesamten Arzneimittelklasse aber vereinheitlicht werden müssen.

Was Arzneimittel mit veränderter Freisetzung anbelangt, die ein „Polymethacrylattriethylcitrat-Depotsystem“ enthalten, gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen ausgesetzt werden sollten. Diese Aussetzungen bleiben in Kraft, bis die Arzneimittel von ihren Herstellern derart neu formuliert worden sind, dass ihre Stabilität in Alkohol verbessert ist. Der Ausschuss bestätigte diese Empfehlungen am 18. November 2010 nach einer erneuten Überprüfung.

Was sind orale Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung der Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Schmerzbekämpfung?

Orale Opioid-Arzneimittel der Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Schmerzbekämpfung sind starke Schmerzmittel zum Einnehmen, die zur Behandlung intensiver Schmerzen eingesetzt werden, welche mit anderen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrollierbar sind. Sie enthalten Morphin und die verwandten Arzneimittel Oxycodon und Hydromorphon, deren Wirkungsweise auf der Bindung an Rezeptoren im Gehirn und Rückenmark zur Schmerzprävention beruht. Sie werden als Arzneimittel der Stufe III der WHO-Stufenschemas bezeichnet, da sie der höchsten Stufe des dreistufigen Schemas zur Schmerzbekämpfung der Weltgesundheitsorganisation zugeordnet werden. Dieses Stufenschema



beinhaltet Empfehlungen hinsichtlich der Reihenfolge, in der Schmerzmedikamente mit steigender Wirksamkeit zur Bekämpfung der Schmerzen bei einem Patienten eingesetzt werden sollten¹.

Die mit veränderter Wirkstofffreisetzung ausgestatteten Formen dieser Arzneimittel geben den Wirkstoff langsam ab, oftmals über einen Zeitraum von vielen Stunden hinweg. Dadurch wird die Häufigkeit der täglichen Einnahme des Arzneimittels für den Patienten reduziert. Tabletten und Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung werden hergestellt, indem der Wirkstoff mit anderen Stoffen kombiniert wird, die im Körper langsam abgebaut werden oder die Freisetzung des Wirkstoffes begrenzen, beispielsweise Stoffe auf Zellulosebasis und Polymere. Sie werden als „Depotsysteme“ bezeichnet.

In den Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) sind mehr als 500 verschiedene Arzneimittel zugelassen, die der Stufe III des WHO-Stufenschemas angehören.

Warum wurden diese Arzneimittel geprüft?

Diese Arzneimittel wurden geprüft, weil Befürchtungen vorgebracht wurden, dass Alkohol die Art und Weise der Freisetzung des Wirkstoffes im Körper möglicherweise beeinflussen könnte. Weil einige der in Depotsystemen verwendeten Chemikalien in Alkohol löslich sind, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit Alkohol zu einer zu raschen Wirkstofffreisetzung führt. Dieser Effekt wird als „Sturzentleerung“ (Dose Dumping) bezeichnet und könnte für die Patienten das Risiko bergen, zu hohen Dosen des Opioids ausgesetzt zu werden, was zu Nebenwirkungen wie Atemdepression (Hemmung der Atmung) führt.

Die Europäische Kommission ersuchte daher den CHMP, eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Arzneimittel und insbesondere deren Wechselwirkung mit Alkohol durchzuführen und ein Gutachten darüber zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel in der EU beibehalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte die Ergebnisse von Laborstudien, in denen untersucht worden war, wie sich Depotsysteme verhalten, wenn sie in alkoholhaltige Lösungen gegeben werden. Es wurden sieben verschiedene mit Morphin, zwei mit Hydromorphon und vier mit Oxycodon angewendete Systeme analysiert. Anhand der Ergebnisse dieser Studien erstellte der CHMP eine Prognose darüber, was passieren würde, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Alkohol eingenommen würden. Auch aus Studien mit Freiwilligen lagen einige Daten vor.

Außerdem berücksichtigte der CHMP Daten Studien zum Trinkverhalten von Patienten mit starken Schmerzen. Dazu zählten auch Patienten mit Krebs im Spätstadium.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass es bei etwa der Hälfte der untersuchten Depotsysteme in Alkoholösungen zu einem leichten Anstieg der freigesetzten Wirkstoffmenge kam, dieser Effekt aber schwach ausgeprägt war und sich auf die Freisetzung des Wirkstoffes nur geringfügig auswirkte.

Bei einem der untersuchten Depotsysteme - einmal täglich einzunehmende Kapseln mit einer Polymethacrylattriethylcitrat-Beschichtung zur Kontrolle der Freisetzung von Morphin - war allerdings eine erhebliche Interaktion mit Alkohol aufgetreten. Wenn diese Kapseln in eine 20%ige Alkoholösung

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

gegeben wurden, wurden innerhalb von 15 Minuten 80 % des Wirkstoffes freigesetzt. Das bedeutet, dass nahezu die volle Tagesdosis Morphin auf einmal freigesetzt würde, wenn ein Patient die Kapsel mit einem großen Volumen an unverdünntem starkem Alkohol wie Whisky oder Wodka einnähme.

Der CHMP verwies darauf, dass die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Alkohol bereits gegenindiziert ist. In Untersuchungen des Trinkverhaltens von Patienten mit starken Schmerzen zeigt sich jedoch, dass viele Patienten Alkohol zu sich nehmen, während sie mit starken Opioiden behandelt werden.

Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass Opiode mit veränderter Freisetzung, in denen das Polymethacrylattriethylcitrat-Depotsystem verwendet wird, gegenüber Alkohol hochempfindlich sind und das Risiko einer Sturzentleerung bergen, wenn sie von den Patienten zusammen mit Alkohol eingenommen werden. Der Ausschuss empfahl daher, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel so lange auszusetzen, bis ihre Hersteller diese Arzneimittel so umformuliert haben, dass sie eine höhere Stabilität in Alkohol aufweisen.

Was alle anderen Arzneimittel in dieser Klasse anbelangt, so war der Ausschuss der Ansicht, dass deren Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl daher die Beibehaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen. Der CHMP verwies allerdings darauf, dass alle Arzneimittel in dieser Klasse möglicherweise mit Alkohol reagieren können, was beispielsweise zu einer Verstärkung der sedativen Wirkung der Opiode führen könnte. Er empfiehlt daher, dass die Warnhinweise zu dieser Wechselwirkung in den Informationen für Ärzte und Patienten für alle oralen Opioid-Arzneimittel der Stufe III des WHO-Stufenschemas vereinheitlicht werden sollten.

Nach einer erneuten Überprüfung seines Gutachtens bestätigte der CHMP die vorstehend genannten Schlussfolgerungen. Die vollständigen geänderten Informationen für Ärzte und Patienten sind [hier](#) aufgeführt.

Wie lauten die Empfehlungen für die Patienten und verschreibenden Ärzte?

- Ärzte, welche Opiode mit veränderter Wirkstofffreisetzung verschreiben, und deren Patienten sollten sich der potenziellen Wechselwirkung zwischen diesen Arzneimitteln und Alkohol bewusst sein. Sie sollten die Einschränkungen und Warnhinweise in Bezug auf die Arzneimittel, die sie anwenden, beachten.
- Verschreibende Ärzte werden daran erinnert, dass in jedem Mitgliedstaat eine große Zahl an Opioiden mit veränderter Wirkstofffreisetzung erhältlich ist. Sie sollten in Betracht ziehen, Patienten, die derzeit Opiode mit dem Polymethacrylattriethylcitrat-Depotsystem anwenden, auf Alternativen umzustellen, während die Aussetzung in Kraft ist.
- Patienten, die weitere Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Die Europäische Kommission erließ am 20. April 2011 eine Entscheidung.