



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Απριλίου 2011
EMA/728909/2010 αναθ.1
ΕΜΕΑ/Η/Α-31/1232

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση των από το στόμα χορηγούμενων οπιοειδών φαρμάκων τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου

Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των από το στόμα χορηγούμενων οπιοειδών φαρμάκων τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της πλειονότητας των εν λόγω φαρμάκων εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, αλλά ότι οι προειδοποιήσεις σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτών των φαρμάκων με το οινόπνευμα πρέπει να εναρμονιστούν για όλη την κατηγορία.

Ωστόσο, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας για τα φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχουν σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου πρέπει να ανασταλούν, έως ότου οι παρασκευάστριες εταιρείες τροποποιήσουν τη σύνθεσή τους ώστε να είναι περισσότερο ανθεκτικά στο οινόπνευμα. Μετά την ολοκλήρωση της επανεξέτασης, η επιτροπή επιβεβαίωσε τις εν λόγω εισηγήσεις στις 18 Νοεμβρίου 2010.

Τι είναι τα από το στόμα χορηγούμενα οπιοειδή φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου;

Τα από το στόμα χορηγούμενα οπιοειδή φάρμακα επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ για τη διαχείριση του πόνου είναι ισχυρά αναλγητικά τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έντονου πόνου ο οποίος δεν ελέγχεται επαρκώς με άλλα φάρμακα. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η μορφίνη και τα συναφή φάρμακα οξυκωδόνη και υδρομορφόνη, τα οποία στο σύνολό τους δρουν μέσω της προσκόλλησής τους στους υποδοχείς του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού για την πρόληψη του πόνου. Ονομάζονται φάρμακα «επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ» επειδή βρίσκονται στην κορυφή της αναλγητικής κλίμακας τριών βαθμίδων που έχει θεσπίσει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Η



συγκεκριμένη κλίμακα παρέχει συστάσεις σχετικά με τη σειρά αυξανόμενης περιεκτικότητας κατά την οποία πρέπει να χορηγούνται τα αναλγητικά με σκοπό τον έλεγχο του πόνου του ασθενούς¹.

Τα φάρμακα «ελεγχόμενης αποδέσμευσης» απελευθερώνουν τη δραστική ουσία αργά, συνήθως κατά τη διάρκεια πολλών ωρών, γεγονός το οποίο συνεπάγεται μείωση της συχνότητας με την οποία οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο κάθε ημέρα. Τα δισκία και τα καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης παρασκευάζονται μέσω συνδυασμού της δραστικής ουσίας με άλλες ουσίες που διασπώνται με αργό ρυθμό στον οργανισμό ή περιορίζουν την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, όπως οι ουσίες με βάση την κυτταρίνη και τα πολυμερή. Αυτά ονομάζονται «συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης».

Στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας περισσότερα από 500 διαφορετικά φάρμακα που κατατάσσονται στο επίπεδο III της κλίμακας της ΠΟΥ.

Για ποιους λόγους επανεξετάστηκαν τα συγκεκριμένα φάρμακα;

Τα φάρμακα αυτά επανεξετάστηκαν λόγω ανησυχιών για την ενδεχόμενη επίδραση του οίονοπνεύματος στον τρόπο με τον οποίο απελευθερώνεται η δραστική ουσία στον οργανισμό. Επειδή ορισμένες από τις χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης διαλύονται στο οίονοπνευμα, υπάρχει θεωρητικά το ενδεχόμενο η λήψη των συγκεκριμένων φαρμάκων σε συνδυασμό με οίονοπνευμα να προκαλεί υπερβολικά ταχεία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου» και θέτει δυνητικά τους ασθενείς σε κίνδυνο έκθεσης σε μεγάλες δόσεις οπιοειδούς, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αναπνευστική καταστολή (παρεμπόδιση της αναπνοής).

Κατά συνέπεια, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τη CHMP αφενός να προβεί σε αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των συγκεκριμένων φαρμάκων, εστιάζοντας στην αλληλεπίδρασή τους με το οίονοπνευμα, και αφετέρου να διατυπώσει γνώμη για το εάν πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν οι άδειες κυκλοφορίας των συγκεκριμένων φαρμάκων στην ΕΕ.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η CHMP αξιολόγησε τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μελετών εξετάζοντας τον τρόπο με τον οποίο δρουν τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης όταν έρχονται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν οίονοπνευμα. Εξετάστηκαν επτά διαφορετικά συστήματα με μορφίνη, δύο με υδρομορφόνη και τέσσερα με οξυκωδόνη. Η CHMP χρησιμοποίησε τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών με σκοπό να προβλέψει τι θα συμβεί σε περίπτωση λήψης των συγκεκριμένων φαρμάκων σε συνδυασμό με οίονοπνευμα. Ορισμένες πληροφορίες προήλθαν επίσης από μελέτες στις οποίες μετείχαν εθελοντές.

Η CHMP έλαβε επίσης πληροφορίες από μελέτες οι οποίες εξέτασαν τις συνήθειες κατανάλωσης οίονοπνεύματος των ασθενών με έντονο πόνο, περιλαμβανομένων των ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP διαπίστωσε ότι περίπου τα μισά από τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης που εξετάστηκαν παρουσίασαν μια μικρή αύξηση της ποσότητας της δραστικής ουσίας που αποδεσμεύτηκε κατά την επαφή τους με διάλυμα οίονοπνεύματος, όμως αυτή η αλληλεπίδραση ήταν ήπια και η επίδρασή της στην αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ήταν μικρή.

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

Ωστόσο, ένα από τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης που εξετάστηκαν –καψάκια χορηγούμενα μία φορά την ημέρα, με επικάλυψη πολυμεθακρυλικού-κιτρικού τριαιθυλίου για τον έλεγχο της αποδέσμευσης μορφίνης- παρουσίασε σημαντική αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα. Όταν τα καψάκια αυτά τοποθετήθηκαν σε διάλυμα οινοπνεύματος 20%, αποδεσμεύτηκε δραστική ουσία σε ποσοστό 80% εντός 15 λεπτών. Αυτό σημαίνει ότι εάν ο ασθενής λάβει το καψάκιο σε συνδυασμό με μεγάλη δόση μη αραιωμένου δυνατού οινοπνευματώδους ποτού, όπως ουίσκι ή βότκα, θα απελευθερωθεί αμέσως σχεδόν μια πλήρης ημερήσια δόση μορφίνης.

Η CHMP επεσήμανε ότι υπάρχουν ήδη αντενδείξεις όσον αφορά την κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη χρήση του φαρμάκου. Ωστόσο, μελέτες που εξετάζουν τη συμπεριφορά κατανάλωσης οινοπνεύματος από ασθενείς με έντονο πόνο καταδεικνύουν ότι πολλοί ασθενείς καταναλώνουν οινόπνευμα ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία με ισχυρά οπιοειδή.

Επομένως, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οπιοειδή τροποποιημένης αποδέσμευσης που χρησιμοποιούν σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στο οινόπνευμα και υπάρχει κίνδυνος απότομης απελευθέρωσης του εγκλεισμένου φαρμάκου εάν ο ασθενής καταναλώσει οινόπνευμα κατά τη χρήση τους. Συνεπώς, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας αυτών των φαρμάκων έως ότου οι παρασκευάστριες εταιρείες τροποποιήσουν τη σύνθεσή τους ώστε να είναι περισσότερο ανθεκτικά στο οινόπνευμα.

Για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα που ανήκουν στη συγκεκριμένη κατηγορία, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας τους. Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι για όλα τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής υπάρχει ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με το οινόπνευμα, με αποτέλεσμα την αύξηση της κατασταλτικής δράσης των οπιοειδών. Συνεπώς, η επιτροπή εισηγήθηκε για όλα τα από το στόμα χορηγούμενα οπιοειδή φάρμακα επιπέδου III της κλίμακας της ΠΟΥ την εναρμόνιση των προειδοποιήσεων που περιέχονται στις πληροφορίες για γιατρούς και ασθενείς σχετικά με την αλληλεπίδραση με το οινόπνευμα.

Κατόπιν επανεξέτασης της γνώμης της, η CHMP επιβεβαίωσε τα ως άνω πορίσματα. Οι πλήρεις αλλαγές στις πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς και ασθενείς αναλύονται λεπτομερώς [εδώ](#).

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους;

- Οι συνταγογράφοι των οπιοειδών τροποποιημένης αποδέσμευσης και οι ασθενείς τους πρέπει να είναι ενήμεροι για το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης των συγκεκριμένων φαρμάκων με το οινόπνευμα και να λαμβάνουν υπόψη τους περιορισμούς και τις προειδοποιήσεις σχετικά με τα χορηγούμενα φάρμακα.
- Στους συνταγογράφους υπενθυμίζεται ότι σε κάθε κράτος μέλος διατίθεται μεγάλος αριθμός οπιοειδών τροποποιημένης αποδέσμευσης. Συνιστάται επίσης να μεριμνήσουν για την αντικατάσταση της θεραπείας των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν επί του παρόντος οπιοειδή που περιέχουν σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης πολυμεθακρυλικού - κιτρικού τριαιθυλίου με εναλλακτικές θεραπείες, ενόσω η αναστολή βρίσκεται σε ισχύ.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό τους.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 20 Απριλίου 2011.