



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van orale opioïde geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte van niveau III van de WHO-schaal voor pijnbestrijding

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van orale opioïde geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte van niveau III van de WHO-schaal voor pijnbestrijding afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van de meeste van deze geneesmiddelen nog altijd groter zijn dan de risico's ervan, maar dat de waarschuwingen over het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met alcohol voor al deze middelen consequent moeten worden gemaakt.

Voor geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte die een 'systeem van gereguleerde afgifte op basis van polymethacrylaat-triethylcitraat' bevatten, heeft het Comité echter geconcludeerd dat de handelsvergunningen moeten worden geschorst. Deze schorsingen blijven van kracht totdat de fabrikanten deze geneesmiddelen opnieuw geformuleerd hebben zodat zij stabiel zijn in alcohol. Na heronderzoek bevestigde het Comité deze aanbevelingen op 18 november 2010.

Wat zijn orale geneesmiddelen met gemodificeerde afgifte van niveau III van de WHO-schaal voor pijnbestrijding?

Orale opioïdgeneesmiddelen van niveau III van de WHO-schaal voor pijnbestrijding zijn krachtige pijnstillers die via de mond worden ingenomen voor de bestrijding van hevige pijn die niet afdoende met andere geneesmiddelen kon worden bestreden. Hieronder vallen morfine en de verwante geneesmiddelen oxycodon en hydromorfon, die werken door te hechten aan receptoren in de hersenen en het ruggenmerg om pijn te voorkomen. Ze worden geneesmiddelen 'van niveau III van de WHO-schaal' genoemd omdat ze op de hoogste trede van de drietraps ladder voor pijnbestrijding van de Wereldgezondheidsorganisatie staan. Deze ladder geeft aanbevelingen over de volgorde waarin pijnstillers van toenemende sterkte voor pijnbestrijding dienen te worden gebruikt¹.

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



Vormen van deze geneesmiddelen met 'gemodificeerde afgifte' geven de werkzame stof langzaam af, vaak gedurende vele uren. Hierdoor hoeft de patiënt minder vaak per dag het geneesmiddel in te nemen. Tabletten en capsules met gemodificeerde afgifte worden gemaakt door de werkzame stof te mengen met andere stoffen die langzaam in het lichaam worden afgebroken of die de afgifte van de werkzame stof beperken, zoals stoffen op basis van cellulose en polymeren. Deze worden 'systemen met gereguleerde afgifte' genoemd.

Er zijn meer dan 500 verschillende geneesmiddelen van niveau III van de WHO-schaal goedgekeurd in de lidstaten van de Europese Unie (EU).

Waarom werden deze geneesmiddelen beoordeeld?

Deze geneesmiddelen werden beoordeeld naar aanleiding van zorgen dat alcohol een effect kan hebben op de manier waarop de werkzame stof in het wordt lichaam afgegeven. Omdat sommige chemische stoffen in de systemen met gereguleerde afgifte in alcohol oplossen, is er een theoretische mogelijkheid dat het innemen van deze geneesmiddelen in combinatie met alcohol kan leiden tot een te snelle afgifte van de werkzame stof. Dit wordt 'dose dumping' genoemd en kan patiënten blootstellen aan het risico op grote doses van het opioïde. Dit kan leiden tot bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie (onderdrukking van de ademhaling).

Daarom heeft de Europese Commissie het CHMP verzocht om een beoordeling van de baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen, met nadruk op de interactie ervan met alcohol, en een advies te geven of de handelsvergunningen voor deze middelen in de EU moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP heeft de resultaten bestudeerd van laboratoriumonderzoeken naar de manier waarop systemen met gereguleerde afgifte functioneren als zij in alcoholhoudende oplossingen worden geplaatst. Gekeken werd naar zeven verschillende systemen die met morfine worden gebruikt, twee die met hydromorfon worden gebruikt en vier die met oxycodon worden gebruikt. Het CHMP heeft de resultaten van deze onderzoeken gebruikt om te voorspellen wat er zou gebeuren als deze geneesmiddelen in combinatie met alcohol worden ingenomen. Bepaalde informatie was ook beschikbaar uit onderzoeken onder vrijwilligers.

Het CHMP heeft ook rekening gehouden met informatie uit onderzoeken naar de drinkgewoonten van patiënten met hevige pijn. Hieronder vielen ook patiënten met gevorderde stadia van kanker.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP heeft geconcludeerd dat ongeveer de helft van de geteste systemen met gereguleerde afgifte een lichte toename vertoonden in de hoeveelheid werkzame stof die ze in een alcoholoplossing afgaven, maar dat dit een licht effect was en slechts een kleine uitwerking op de afgifte van de werkzame stof zou hebben.

Eén van de geteste systemen met gereguleerde afgifte - capsules voor eenmaal daags met een polymethacrylaat-triethylcitraatcoating voor de gereguleerde afgifte van morfine - vertoonde echter een aanzienlijke interactie met alcohol. Wanneer deze capsules in een alcoholoplossing van 20 % werden geplaatst, werd 80 % van de werkzame stof binnen 15 minuten afgegeven. Dit betekent dat er bijna een hele dagelijkse dosis morfine in één keer afgegeven zou worden als een patiënt de capsule zou innemen met een groot glas onverdunde sterke drank, zoals whisky of wodka.

Het CHMP heeft opgemerkt dat het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alcohol reeds gecontra-indiceerd is. Uit onderzoeken naar het drinkgedrag van patiënten met hevige pijn blijkt echter dat veel patiënten alcohol gebruiken tijdens behandeling met krachtige opioïden.

Daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat opioïden met gemodificeerde afgifte met behulp van het systeem van gereguleerde afgifte op basis van polymethacrylaat-triëthylcitraat zeer gevoelig voor alcohol zijn en dat er een risico op 'dose dumping' is als de patiënten in combinatie hiermee alcohol gebruiken. Daarom heeft het Comité aanbevolen dat de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen geschorst moeten worden totdat de fabrikanten deze geneesmiddelen opnieuw geformuleerd hebben zodat ze stabiel zijn in alcohol.

Voor alle andere geneesmiddelen in deze klasse heeft het Comité geconcludeerd dat de voordelen nog altijd groter zijn dan de risico's ervan. Daarom heeft het Comité aanbevolen dat de handelsvergunningen van deze middelen gehandhaafd moeten worden. Het CHMP heeft echter opgemerkt dat alle geneesmiddelen in deze klasse mogelijk interactie aangaan met alcohol, waardoor de sedatieve werking van de opioïden kan worden versterkt. Daarom heeft het Comité aanbevolen dat de waarschuwingen over deze interactie in de informatie voor artsen en patiënten consequent wordt gemaakt voor alle opioïde geneesmiddelen van niveau III van de WHO-schaal.

Het CHMP heeft bovenstaande conclusies na heronderzoek van zijn advies bevestigd. De volledige wijzigingen van de informatie voor artsen en patiënten zijn [hier](#) te vinden.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en voorschrijvers?

- Voorschrijvers van opioïden met gemodificeerde afgifte en hun patiënten dienen bewust te zijn van de mogelijk interactie van deze geneesmiddelen met alcohol. Zij dienen kennis te nemen van de beperkingen en waarschuwingen over de geneesmiddelen die zij gebruiken.
- Voorschrijvers worden eraan herinnerd dat er een groot aantal opioïden met gemodificeerde afgifte in elke lidstaat beschikbaar is. Zij dienen te overwegen om patiënten die momenteel opioïden met het systeem van gereguleerde afgifte op basis van polymethacrylaat-triëthylcitraat innemen, te laten overstappen op alternatieve middelen zolang de schorsing van kracht is.
- Patiënten die vragen hebben, moeten contact opnemen met hun arts of apotheker.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 20 april 2011 gepubliceerd.