



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Perguntas e respostas relativas à revisão de medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor

Resultado de um procedimento nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão da segurança e eficácia de medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que os benefícios da maioria destes medicamentos continuam a ser superiores aos respectivos riscos, mas que as advertências sobre a utilização destes medicamentos em associação ao consumo de álcool deverão ser tornadas consistentes em toda a classe.

No entanto, no caso de medicamentos de libertação modificada que contêm um “sistema de libertação controlada por polimetacrilato-trietilcitrato”, o Comité concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado deverão ser suspensas. Estas suspensões permanecerão em vigor até que as empresas que fabricam os medicamentos os tenham reformulado, de modo a que se tornem mais estáveis na presença de álcool. Após um reexame, o Comité confirmou estas recomendações a 18 de Novembro de 2010.

O que são medicamentos orais de libertação modificada do nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor?

Os medicamentos opióides orais de libertação modificada do nível III da escada analgésica da OMS para a gestão da dor são analgésicos orais fortes utilizados no tratamento da dor intensa que não seja controlada de forma suficiente com outros medicamentos. Incluem a morfina e os medicamentos relacionados oxicodeona e hidromorfona, que funcionam ligando-se a receptores no cérebro e na medula espinal para prevenir a dor. Denominam-se medicamentos de “nível III da escada analgésica da OMS”, pois pertencem ao nível mais elevado da escada analgésica de gestão da dor de três degraus



da Organização Mundial de Saúde. Esta escada fornece recomendações quanto à ordem pela qual os analgésicos de acção mais intensa devem ser utilizados para controlar a dor de um doente¹.

As formas de “libertação modificada” destes medicamentos libertam a substância activa lentamente, ao longo de muitas horas. Isto reduz o número de vezes que um doente tem de tomar o medicamento todos os dias. Os comprimidos e as cápsulas de libertação modificada são fabricados por meio da combinação da substância activa com outras substâncias que se dissolvem lentamente no organismo, ou que limitam a libertação da substância activa, tais como polímeros e substâncias à base de celulose. Estas substâncias denominam-se “sistemas de libertação controlada”.

Nos Estados-Membros da União Europeia (UE), existem mais de 500 medicamentos autorizados pertencentes ao grupo dos medicamentos de nível III da escada analgésica da OMS.

Por que razão foram estes medicamentos revistos?

Estes medicamentos foram revistos na sequência de preocupações de que o álcool poderá afectar a forma como a substância activa é libertada no organismo. Uma vez que alguns dos compostos químicos utilizados nos sistemas de libertação controlada são solúveis em álcool, existe uma possibilidade teórica de que tomar estes medicamentos em conjunto com álcool pode fazer com que a substância activa seja libertada demasiado rapidamente. A rápida libertação da substância activa é denominada “*dumping* da dose” e poderá pôr os doentes em risco de exposição a doses elevadas de opióides, resultando em efeitos secundários tais como depressão respiratória (uma inibição do reflexo respiratório).

Por conseguinte, a Comissão Europeia solicitou ao CHMP a realização de uma avaliação da relação risco-benefício destes medicamentos, concentrando-se na sua interacção com o álcool, e a emissão de um parecer sobre se as respectivas Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em toda a UE.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP reviu os resultados de estudos laboratoriais que observaram a forma como os sistemas de libertação controlada funcionam quando são colocados em soluções que contêm álcool. Foram investigados sete sistemas diferentes utilizados com morfina, dois utilizados com hidromorfona e quatro utilizados com oxicodona. O CHMP utilizou os resultados destes estudos para prever o que aconteceria se estes medicamentos fossem tomados com álcool. Encontrava-se igualmente disponível alguma informação relativa a estudos em voluntários humanos.

O CHMP teve também em conta informação relativa a estudos que investigaram os hábitos de bebida de doentes com dor grave. Estes incluíam doentes com cancro em fase terminal.

Quais foram as conclusões do CHMP?

O CHMP concluiu que cerca de metade dos sistemas de libertação controlada testados apresentavam um ligeiro aumento da quantidade de substância activa libertada quando colocados numa solução alcoólica, mas que esse efeito era ligeiro e teria apenas um efeito reduzido sobre a libertação da substância activa.

No entanto, relativamente a um dos sistemas de libertação controlada testados - cápsulas para tomar uma vez por dia revestidas por polimetacrilato-trietilcitrato para controlar a libertação de morfina -

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

observou-se uma interacção significativa com álcool. Quando estas cápsulas eram colocadas numa solução alcoólica a 20 %, 80 % da substância activa era libertada em 15 minutos. Isto significa que uma dose quase equivalente à dose diária de morfina seria libertada de uma vez se um doente tomasse a cápsula com uma dose grande de uma bebida alcoólica forte, como whisky ou vodka.

O CHMP notou que a utilização do medicamento em associação com o consumo de álcool se encontra já contra-indicada. No entanto, os estudos que investigaram os hábitos de bebida de doentes com dor grave demonstram que muitos doentes bebem álcool em simultâneo com o tratamento com opióides fortes.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que os opióides de libertação modificada que utilizam o sistema de libertação controlada de polimetacrilato-trietilcitrato são extremamente sensíveis ao álcool e que existe o risco de *dumping* da dose caso os doentes consumam álcool quando tomam o medicamento. Assim, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos até que as empresas que os fabricam os tenham reformulado de modo a que se tornem mais estáveis na presença de álcool.

Em relação a todos os outros medicamentos desta classe, o Comité concluiu que os seus benefícios continuam a ser superiores aos seus riscos, tendo recomendado a manutenção das respectivas Autorizações de Introdução no Mercado. No entanto, o CHMP notou que todos os medicamentos desta classe têm o potencial de interagir com o álcool, que por exemplo aumenta os efeitos sedativos dos opióides. Por conseguinte, o Comité recomendou que as advertências sobre esta interacção sejam tornadas consistentes nas informações para os médicos e os doentes em todos os medicamentos opióides orais do nível III da escada analgésica da OMS.

O CHMP confirmou as conclusões supramencionadas após o reexame do parecer. As alterações integrais das informações destinadas aos médicos e doentes são apresentadas em pormenor [aqui](#).

Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Os prescritores de opióides de libertação modificada e os seus doentes devem ter consciência da interacção potencial entre estes medicamentos e o álcool. Deverão ter em conta as restrições e advertências dos medicamentos que estão a utilizar.
- Os prescritores são recordados de que existe um grande número de opióides de libertação modificada disponíveis em cada Estado-Membro. Devem ponderar a alteração da terapêutica dos doentes que actualmente tomam opióides contendo o sistema de libertação controlada de polimetacrilato-trietilcitrato para medicamentos alternativos enquanto a suspensão se encontrar em vigor.
- Os doentes que tenham dúvidas devem falar com o seu médico ou farmacêutico.

A decisão foi emitida pela Comissão Europeia em 20 de Abril de 2011.