



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Întrebări și răspunsuri privind evaluarea medicamentelor opioide orale cu eliberare modificată de nivel III pe scala OMS pentru abordarea terapeutică a durerii

Rezultatul unei proceduri inițiate în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată

Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat o evaluare a siguranței și eficacității medicamentelor opioide orale cu eliberare modificată de nivel III pe scala OMS pentru abordarea terapeutică a durerii. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că beneficiile majorității acestor medicamente sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate, dar că atenționările privind utilizarea acestor medicamente împreună cu alcool trebuie uniformizate în cadrul întregii clase.

Cu toate acestea, pentru medicamentele cu eliberare modificată care conțin un „sistem de eliberare controlată din polimetacrilat-trietilcitraț”, comitetul a concluzionat că autorizațiile de introducere pe piață ar trebui suspendate. Această suspendare va rămâne în vigoare până când companiile care produc aceste medicamente modifică formula produselor astfel încât să fie mai stabile în alcool. În urma reexaminării, comitetul a confirmat aceste recomandări la 18 noiembrie 2010.

### **Ce sunt medicamentele opioide orale cu eliberare modificată de nivel III pe scala OMS pentru abordarea terapeutică a durerii?**

Medicamentele opioide orale de nivel III pe scala OMS pentru abordarea terapeutică a durerii sunt analgezice puternice care se administrează pe cale orală și se utilizează pentru tratamentul durerii intense insuficient controlate cu alte medicamente. Acestea includ morfina și medicamentele înrudite oxycodona și hidromorfona, toate acționând prin legarea de receptorii de la nivelul creierului și măduvei spinării pentru prevenirea durerii. Ele sunt numite medicamente „de nivel III pe scala OMS”, întrucât sunt pe treapta cea mai înaltă a scării de ameliorare a durerii cu trei trepte a Organizației Mondiale a Sănătății. Această scară oferă recomandări privind ordinea în care trebuie utilizate analgezicele cu concentrații din ce în ce mai mari pentru controlul durerii unui pacient.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> A se vedea: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.



Formele cu „eliberare modificată” ale acestor medicamente eliberează lent substanța activă, adesea în decursul mai multor ore. Acest lucru reduce frecvența administrării zilnice a medicamentului de către un pacient. Comprimatele și capsulele cu eliberare modificată sunt preparate prin combinarea substanței active cu alte substanțe care se descompun lent în organism sau care limitează eliberarea substanței active, cum ar fi substanțe și polimeri pe bază de celuloză. Acestea sunt numite „sisteme de eliberare controlată”.

În statele membre ale Uniunii Europene (UE), sunt autorizate peste 500 de medicamente diferite aparținând grupei aferente nivelului III pe scala OMS.

## **De ce au fost evaluate aceste medicamente?**

Aceste medicamente au fost evaluate în urma motivelor de îngrijorare exprimate în legătură cu faptul că alcoolul ar putea avea un efect asupra modului în care acestea eliberează substanța activă în organism. Întrucât unele din substanțele chimice utilizate în sistemele de eliberare controlată se dizolvă în alcool, există teoretic posibilitatea ca administrarea acestor medicamente împreună cu alcoolul să cauzeze eliberarea prea rapidă a substanței active. Aceasta se numește „eliberare prematură masivă” și ar putea prezenta pentru pacienți un risc de expunere la doze mari de opioid, conducând la efecte secundare precum depresie respiratorie (inhibarea respirației).

În consecință, Comisia Europeană a invitat CHMP să desfășoare o evaluare a raportului risc/beneficiu pentru aceste medicamente, concentrându-se asupra interacțiunii lor cu alcoolul, și să emită un aviz indicând dacă autorizațiile de introducere pe piață ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase pe întreg teritoriul UE.

## **Care sunt datele evaluate de CHMP?**

CHMP a evaluat rezultatele studiilor de laborator care au analizat modul în care acționează sistemele de eliberare controlată atunci când sunt introduse în soluții ce conțin alcool. Studiile au investigat șapte sisteme diferite utilizate cu morfina, două utilizate cu hidromorfona și patru utilizate cu oxycodona.

CHMP a utilizat rezultatele acestor studii pentru a anticipa ce s-ar întâmpla dacă aceste medicamente ar fi luate împreună cu alcool. De asemenea, erau disponibile unele informații din studii efectuate pe voluntari umani.

CHMP a luat în considerare și informații din studii care au investigat obiceiurile legate de consumul de alcool ale pacienților cu dureri severe. Printre aceștia se numărau pacienți cu cancer în stadiu avansat.

## **Care sunt concluziile CHMP?**

CHMP a concluzionat că aproximativ jumătate din sistemele de eliberare controlată testate au indicat o ușoară creștere a cantității de substanță activă eliberată atunci când au fost introduse într-o soluție de alcool, dar că acest efect era redus ca intensitate și ar avea doar o influență minoră asupra eliberării de substanță activă.

Cu toate acestea, în cazul unuia din sistemele de eliberare controlată testate – capsule administrate o dată pe zi care utilizează un înveliș de polimetacrilat-trietilcitrát pentru controlul eliberării de morfină – a existat o interacțiune semnificativă cu alcoolul. Când aceste capsule au fost introduse într-o soluție de alcool de 20%, 80% din substanța activă a fost eliberată în decurs de 15 minute. Aceasta înseamnă că doza de morfină din aproape întreaga zi ar fi eliberată toată odată dacă un pacient ar lua capsula cu un pahar mare de băutură alcoolică tare fără apă, precum whisky sau votcă.

CHMP a observat că utilizarea acestui medicament în combinație cu alcool este deja contraindicată. Cu toate acestea, studiile care investighează comportamentul legat de consumul de alcool al pacienților cu dureri severe arată că numeroși pacienți consumă alcool în timp ce sunt tratați cu opioide puternice.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că opioidele cu eliberare modificată care utilizează sistemul de eliberare controlată din polimetacrilat-trietilcitrát sunt extrem de sensibile la alcool și că există un risc de eliberare prematură masivă dacă pacienții consumă alcool în timpul administrării acestora. Așadar, comitetul a recomandat suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru aceste medicamente până când companiile care le produc modifică formula produselor astfel încât să fie mai stabile în alcool.

Pentru toate celelalte medicamente din această clasă, comitetul a concluzionat că beneficiile acestora sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate și, prin urmare, a recomandat menținerea autorizațiilor de introducere pe piață ale acestora. Totuși, CHMP a observat că toate medicamentele din această clasă au un potențial de interacțiune cu alcoolul, cum ar fi amplificarea efectelor sedative ale opioidelor. În consecință, comitetul a recomandat uniformizarea atenționărilor privind această interacțiune în informațiile pentru medici și pacienți pentru toate medicamentele opioide orale de nivel III pe scala OMS.

CHMP a confirmat concluziile de mai sus după reexaminarea avizului său. Modificările complete aduse informațiilor pentru medici și pacienți sunt detaliate [aici](#).

## **Care sunt recomandările pentru pacienți și medicii care prescriu medicamentele?**

- Medicii care prescriu opioide cu eliberare modificată și pacienții lor trebuie să cunoască potențiala interacțiune dintre aceste medicamente și alcool. Aceștia trebuie să țină seama de restricțiile și atenționările asociate cu medicamentele pe care le utilizează.
- Medicilor care prescriu astfel de medicamente li se reamintește că există un număr mare de opioide cu eliberare modificată disponibile în fiecare stat membru. Aceștia trebuie să aibă în vedere trecerea pacienților care iau în prezent medicamente ce conțin un sistem de eliberare controlată din polimetacrilat-trietilcitrát la produse alternative cât timp este în vigoare suspendarea.
- Pacienții care au întrebări trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului.

Comisia Europeană a emis o decizie la 20 aprilie 2011.