



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Frågor och svar om granskning av orala opioida läkemedel med modifierad frisättning på nivå III av WHO-skalan för behandling av smärta

Resultat av ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse

Europeiska läkemedelsmyndigheten har genomfört en granskning av säkerheten och effekten av orala opioida läkemedel med modifierad frisättning på nivå III av WHO-skalan för behandling av smärta. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) har dragit slutsatsen att fördelarna med de flesta av dessa läkemedel fortfarande uppväger riskerna, men att varningar om användning av dessa läkemedel tillsammans med alkohol bör göras konsekventa i hela läkemedelsklassen.

När det gäller läkemedel med modifierad frisättning, vilka innehåller ett "system med polymetakrylat-trietylцитrat för kontrollerad frisättning", drog kommittén dock slutsatsen att godkännandena för försäljning tillfälligt skulle upphävas. Dessa tillfälliga upphävanden kommer att vara i kraft tills företagen som tillverkar dessa läkemedel har omformulerat dem så att de är stabilare i alkohol. Efter omprövning bekräftade kommittén dessa rekommendationer den 18 november 2010.

Vad är orala läkemedel med modifierad frisättning på nivå III av WHO-skalan för behandling av smärta?

Orala opioida läkemedel på nivå III av WHO-stegen för behandling av smärta är starka smärtstillande medel som tas via munnen och används för behandling av intensiv smärta som inte har kunnat kontrolleras tillräckligt med andra läkemedel. De omfattar morfin och de besläktade läkemedlen oxikodon och hydromorfon, som alla verkar genom att binda till receptorer i hjärnan och ryggmärgen så att smärta förhindras. De kallas läkemedel på "nivå III av WHO-skalan", eftersom de ligger på det högsta steget på Världshälsorganisationens trestegs smärtlindringsstege. Denna stege ger rekommendationer om i vilken ordning smärtstillande medel av stigande styrka bör användas för att behandla en patients smärta ⁽¹⁾.

Dessa läkemedelsformer med "modifierad frisättning" frisätter den aktiva substansen långsamt, ofta under många timmar. Detta minskar det antal gånger som en patient behöver ta läkemedlet varje dag. Tabletter och kapslar med modifierad frisättning konstrueras genom att kombinera den aktiva

(1) Se: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.



substansen med andra substanser som bryts ned långsamt i kroppen eller som begränsar den aktiva substansens frisättning, såsom cellulosebaserade substanser och polymerer. Dessa kallas "system för kontrollerad frisättning".

Det finns över 500 olika läkemedel som tillhör gruppen på nivå III av WHO-skalan och som är godkända i EU:s medlemsstater.

Varför granskades dessa läkemedel?

Dessa läkemedel granskades efter farhågor om att alkohol kan påverka hur de frisätter den aktiva substansen i kroppen. Eftersom en del av de kemiska substanser som används i system för kontrollerad frisättning är lösliga i alkohol, finns det en teoretisk risk för att dessa läkemedel tillsammans med alkohol kan medföra att den aktiva substansen frisätts för snabbt. Detta kallas "dosdumpning" och kan utsätta patienter för risken att exponeras för stora doser av opioiden, vilket kan leda till biverkningar såsom andningsdepression (hämmad andning).

Därför bad Europeiska kommissionen CHMP att göra en bedömning av nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel, med fokus på deras interaktion med alkohol, och att avge ett yttrande om huruvida deras godkännanden för försäljning bör behållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas i hela EU.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP granskade resultaten av laboratoriestudier där man tittade på hur system för kontrollerad frisättning beter sig när de placeras i lösningar innehållande alkohol. I studierna undersöktes sju olika system som används tillsammans med morfin, två som används tillsammans med hydromorfon och fyra som används tillsammans med oxikodon. CHMP använde resultaten från dessa studier för att förutsäga vad som skulle hända om dessa läkemedel togs tillsammans med alkohol. Det fanns också viss information tillgänglig från studier på frivilliga försökspersoner.

CHMP tog också information från studier där man tittade på dryckesvanor hos patienter med svår smärta i beaktande. Dessa omfattade patienter med cancer i sent stadium.

Vilka slutsatser drog CHMP?

CHMP drog slutsatsen att omkring hälften av systemen för kontrollerad frisättning visade en svag ökning av mängden aktiv substans som de frisatte när de placerades i en alkohollösning, men att denna effekt var svag och endast skulle ha en mindre effekt på frisättningen av den aktiva substansen.

Hos ett av de testade systemen för kontrollerad frisättning – kapslar som tas en gång dagligen och som använder dragering med polymetakrylat-trietylcitrat för att kontrollera frisättningen av morfin – förekom en signifikant interaktion med alkohol. När dessa kapslar placerades i en 20 % alkohollösning frisattes 80 % av den aktiva substansen inom 15 minuter. Detta innebär att nästan en hel dagsdos av morfin skulle frisättas på en gång om en patient skulle ta kapseln tillsammans med en stor drink av ren starksprit, såsom whisky eller vodka.

CHMP noterade att användning av detta läkemedel i kombination med alkohol redan är kontraindicerat. Studier av dryckesbeteende hos patienter med svår smärta visar dock att många patienter dricker alkohol när de behandlas med starka opioider.

CHMP drog därför slutsatsen att opioider med modifierad frisättning, vilka använder system med polymetakrylat-trietylcitrat för kontrollerad frisättning, är mycket känsliga för alkohol och att det finns risk för dosdumpning om patienterna dricker alkohol när de tar dem. Kommittén rekommenderade

därför att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel tillfälligt skulle upphävas tills företagen som tillverkar dessa läkemedel har omformulerat dem så att de är stabilare i alkohol.

För alla andra läkemedel i denna klass drog CHMP slutsatsen att deras fördelar uppväger deras risker och rekommenderade därför att deras godkännanden för försäljning behålls. CHMP noterade dock att alla läkemedel i denna klass kan interagera med alkohol så att opioidernas sedativa effekter ökar. Kommittén rekommenderade därför att varningarna för denna interaktion skulle göras konsekventa i informationen till läkare och patienter för alla orala opioidläkemedel på nivå III av WHO-skalan.

CHMP bekräftade ovan nämnda slutsatser efter att ha omprövat sitt yttrande. De fullständiga ändringar som gjorts i informationen till läkare och patienter finns [här](#).

Vilka är rekommendationerna för patienter och förskrivare?

- Förskrivare av opioider med modifierad frisättning och deras patienter bör vara medvetna om risken för interaktion mellan dessa läkemedel och alkohol. De bör också observera restriktionerna och varningarna för de läkemedel som de använder.
- Förskrivare påminns om att det finns ett stort antal opioider med modifierad frisättning tillgängliga i varje medlemsstat. De bör överväga att låta patienter som tar opioider innehållande system med polymetakrylat-trietylcitrat för kontrollerad frisättning byta till alternativ under tiden det tillfälliga upphävande är i kraft.
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 20 april 2011.