



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Preguntas y respuestas sobre la revisión de medicamentos opioides orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor

Resultado de un procedimiento realizado de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada

La Agencia Europea de Medicamentos ha realizado una revisión de la seguridad y la eficacia de medicamentos opioides orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia ha concluido que los beneficios de la mayoría de estos medicamentos siguen siendo mayores que sus riesgos, pero que se deben armonizar las advertencias sobre el uso de estos medicamentos junto con alcohol en todo el grupo farmacológico.

No obstante, con relación a los medicamentos de liberación modificada que contienen un «sistema de liberación controlada de polimetacrilato-trietilcitrato», el Comité concluyó que las autorizaciones de comercialización debían suspenderse. Dichas suspensiones seguirán vigentes hasta que los fabricantes de esos medicamentos las hayan reformulado para aumentar su estabilidad en presencia del alcohol. Tras la revisión, el Comité confirmó estas recomendaciones el 18 de noviembre de 2010.

¿Cuáles son los medicamentos orales de liberación modificada pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor?

Los medicamentos opioides orales pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor son analgésicos potentes que se administran por vía oral y se utilizan para el tratamiento del dolor intenso que no se controla debidamente con otros medicamentos. Entre ellos están la morfina y dos fármacos relacionados con ella, la oxicodeona y la hidromorfona, todos los cuales actúan uniéndose a receptores del cerebro y la médula espinal para prevenir el dolor. Se dice que son medicamentos pertenecientes al «nivel III de la escala de la OMS» porque están en el más alto de los tres escalones que integran la escala de alivio del dolor de la Organización Mundial de la Salud. Dicha



escala contiene recomendaciones sobre el orden en que deben administrarse analgésicos cada vez más potentes para controlar el dolor en un paciente¹.

Las formas de «liberación modificada» de estos medicamentos liberan lentamente el principio activo, a menudo durante muchas horas. De esta forma se reduce el número de veces que el paciente tiene que tomar el medicamento cada día. Los comprimidos y las cápsulas de liberación modificada se obtienen combinando el principio activo con otras sustancias que se degradan lentamente en el organismo o limitan la liberación del principio activo, como polímeros o sustancias basadas en la celulosa. Se les llama «sistema de liberación controlada».

Existen más de 500 medicamentos pertenecientes al grupo del nivel III de la escala de la OMS que ya están autorizados en Estados miembros de la Unión Europea (UE).

¿Cuáles fueron los motivos de la revisión de estos medicamentos?

La revisión de estos medicamentos estuvo motivada por las dudas que existían en torno al posible efecto del alcohol en el mecanismo de liberación del principio activo en el organismo. Puesto que algunas de las sustancias químicas utilizadas en los sistemas de liberación controlada se disuelven en alcohol, existe la posibilidad teórica de que su administración conjuntamente con alcohol pueda hacer que el principio activo se libere demasiado deprisa. Este «vacío de la dosis» puede suponer un riesgo de exposición de los pacientes a grandes dosis de opioides, causando efectos secundarios como depresión respiratoria (inhibición de la respiración).

En consecuencia, la Comisión Europea solicitó al CHMP que evaluara la relación entre beneficio y riesgo de estos medicamentos, especialmente su interacción con el alcohol, y que emitiera un dictamen en el que recomendara el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la retirada de sus autorizaciones de comercialización en la UE.

¿Qué datos examinó el CHMP?

El CHMP examinó los resultados de estudios de laboratorios que habían analizado el comportamiento de los sistemas de liberación controlada en soluciones que contienen alcohol. Analizaron siete sistemas diferentes utilizados con la morfina, dos utilizados con la hidromorfina y cuatro utilizados con la oxicodeona. El CHMP utilizó los resultados de estos estudios para predecir lo que podría suceder si esos medicamentos se tomaban con alcohol. Disponía también de cierta información procedente de estudios en voluntarios humanos.

El CHMP tuvo asimismo en cuenta la información procedente de estudios sobre hábitos de consumo de alcohol en pacientes con dolor intenso. Entre ellos había pacientes con cáncer terminal.

¿Cuáles han sido las conclusiones del CHMP?

El CHMP concluyó que cerca de la mitad de los sistemas de liberación controlada demostraban un ligero aumento en la cantidad de principio activo liberado cuando se sumergían en una solución de alcohol, pero que ese efecto era leve y tendría un efecto menor en la liberación del principio activo.

No obstante, con uno de los sistemas de liberación controlada examinados – una cápsula diaria con recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato para controlar la liberación de morfina – la interacción con el alcohol fue significativa. Cuando estas cápsulas se introdujeron en una solución de alcohol al 20 %, el 80 % del principio activo se liberó en un plazo de 15 minutos. Eso significa que casi la mitad

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

de la dosis diaria de morfina se liberaría de golpe inmediatamente si el paciente se tomara la cápsula con una copa grande de un licor fuerte destilado, como whisky o vodka.

El CHMP recordó que el uso de ese medicamento en combinación con alcohol ya estaba contraindicado. No obstante, los estudios que han analizado los hábitos de consumo de alcohol en pacientes con dolor intenso indican que muchos de ellos beben alcohol durante el tratamiento con opioides potentes.

En consecuencia, el CHMP concluyó que los opioides de liberación modificada que utilizan el sistema de liberación controlada de polimetacrilato-trietilcitrato son altamente sensibles al alcohol y que, por tanto, existe un riesgo de vaciado de la dosis si los pacientes consumen alcohol durante su administración. Por consiguiente, el Comité recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para estos medicamentos hasta que las empresas modifiquen su formulación para hacerla más estable en presencia de alcohol.

Con respecto a todos los demás medicamentos de este grupo, el Comité concluyó que sus beneficios siguen siendo mayores que sus riesgos y, en consecuencia, recomendó el mantenimiento de sus autorizaciones de comercialización. Sin embargo, el CHMP señaló que todos los medicamentos de este grupo pueden teóricamente interactuar con el alcohol y, entre otras cosas, aumentar los efectos sedantes de los opioides. En consecuencia, el Comité recomendó que se armonizaran las advertencias sobre esta interacción en la información para médicos y pacientes de todos los medicamentos opioides orales pertenecientes al nivel III de la escala de la OMS.

El CHMP confirmó las anteriores conclusiones después de reconsiderar su dictamen. Todos los cambios realizados en la información para médicos y pacientes pueden encontrarse [aquí](#).

¿Cuáles son las recomendaciones para pacientes y médicos?

- Los médicos que prescriban opioides de liberación modificada y sus pacientes deben conocer la posible interacción entre estos medicamentos y el alcohol. Deben conocer también las restricciones y advertencias aplicables a los medicamentos que estén usando.
- Se recuerda a los médicos que hay un gran número de opioides de liberación modificada disponibles en todos los Estados miembros y que deben considerar un cambio de tratamiento en los pacientes que estén recibiendo opioides con el sistema de liberación controlada de polimetacrilato-trietilcitrato a otras alternativas mientras esté vigente la suspensión.
- Los pacientes que deseen hacer alguna pregunta deben consultar a su médico o farmacéutico.

La Comisión Europea adoptó una decisión el 20 de abril de 2011.