



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur

Résultat d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée

L'agence européenne des médicaments a terminé un examen de la sécurité et de l'efficacité des médicaments opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices de la majorité de ces médicaments restent supérieurs à leurs risques, mais que des mises en garde concernant l'utilisation de ces médicaments avec une consommation simultanée d'alcool doivent être systématiquement incluses pour l'ensemble des médicaments de la classe.

Cependant, pour les médicaments à libération modifiée contenant un «système de libération contrôlée par le polyméthacrylate-citrate de triéthyle», le comité a estimé que les autorisations de mise sur le marché doivent être suspendues. Les suspensions resteront en vigueur jusqu'à ce que les sociétés qui fabriquent ces médicaments les aient reformulés, de façon à ce qu'ils soient plus stables dans l'alcool. Après réexamen, le comité a confirmé ces recommandations, le 18 novembre 2010.

Qu'est que les médicaments opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS?

Les médicaments opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS sont de puissants anti-douleurs pris par voie orale et utilisés pour le traitement des douleurs intenses qui ne sont pas suffisamment contrôlées par d'autres médicaments. Ils comprennent la morphine et les médicaments apparentés, oxycodone et hydromorphone, tous trois agissant en se fixant sur des récepteurs présents dans le cerveau et la moelle épinière pour empêcher la douleur. Ils sont appelés «médicaments de niveau III sur l'échelle de l'OMS», parce qu'ils sont au niveau le plus élevé de l'échelle à trois degrés de l'Organisation mondiale de la santé, qui caractérise les anti-douleurs. Cette échelle formule des recommandations concernant l'ordre dans lequel les anti-douleurs de puissance croissante doivent être utilisés pour contrôler les douleurs d'un patient¹.

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



Les formes «à libération modifiée» de ces médicaments libèrent le principe actif lentement, souvent sur une durée de nombreuses heures. Cela réduit le nombre de fois qu'un patient doit prendre le médicament chaque jour. Les comprimés et les gélules à libération modifiée sont obtenus en associant le principe actif à d'autres substances qui se dégradent lentement dans le corps ou qui limitent la libération du principe actif, comme des substances à base de cellulose et des polymères. Ces substances sont appelées des «systèmes de libération contrôlée».

Il existe plus de 500 médicaments différents appartenant au groupe des médicaments de niveau III sur l'échelle de l'OMS autorisés dans les États membres de l'Union européenne (UE).

Quelles étaient les raisons de l'examen de ces médicaments?

Ces médicaments ont été examinés à la suite de craintes que l'alcool puisse avoir un effet sur la manière dont ils libèrent le principe actif dans le corps. Certains des composés chimiques utilisés dans les systèmes de libération contrôlée étant solubles dans l'alcool, il existe théoriquement une possibilité que la prise de ces médicaments en même temps que de l'alcool entraîne une libération trop rapide du principe actif. Cet effet est appelé «dose dumping» et pourrait présenter pour les patients un risque d'exposition à de fortes doses de l'opioïde, conduisant à des effets indésirables tels que la dépression respiratoire (une inhibition de la respiration).

Par conséquent, la Commission européenne a invité le CHMP à procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, en se concentrant sur leur interaction avec l'alcool, et de publier un avis sur la question de savoir si leurs autorisations de mise sur le marché doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'ensemble de l'UE.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le CHMP a examiné les résultats d'études de laboratoire visant à déterminer le mode d'action des systèmes de libération contrôlée lorsqu'ils sont placés dans des solutions contenant de l'alcool. L'étude a porté sur sept systèmes différents utilisés avec la morphine, deux utilisés avec l'hydromorphone et quatre utilisés avec l'oxycodone. Le CHMP s'est servi des résultats de ces études pour prédire ce qui se passerait si ces médicaments étaient pris avec de l'alcool. Quelques informations issues d'études menées chez des humains volontaires étaient aussi disponibles.

Le CHMP a également tenu compte d'informations issues d'études sur les habitudes de consommation de boissons de patients souffrant de douleurs sévères. Ces derniers incluaient des patients atteints d'un cancer en phase terminale.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP a conclu qu'environ la moitié des systèmes de libération contrôlée testés présentaient une légère augmentation de la quantité de principe actif qu'ils libéraient lorsqu'ils étaient placés dans une solution alcoolisée, mais que cet effet était léger et n'aurait qu'une incidence mineure sur la libération du principe actif.

Cependant, pour l'un des systèmes de libération contrôlée testés (des gélules à prendre une fois par jour utilisant un enrobage contenant du polyméthacrylate-citrate de triéthyle pour contrôler la libération de morphine), une interaction importante avec l'alcool a été observée. Quand ces gélules étaient placées dans une solution à 20 % d'alcool, 80 % du principe actif était libéré en l'espace de 15 minutes. Cela signifie que la presque totalité de la dose journalière de morphine serait libérée en une

seule fois, si un patient prenait la gélule avec un grand verre d'un alcool fort sans eau, tel que du whisky ou de la vodka.

Le CHMP a noté que l'utilisation de ce médicament en association avec de l'alcool est déjà contre-indiquée. Toutefois, des études portant sur les habitudes de consommation de boissons de patients souffrant de douleurs sévères montrent que de nombreux patients boivent de l'alcool pendant qu'ils sont sous traitement par de puissants opioïdes.

Par conséquent, le CHMP a conclu que les opioïdes à libération modifiée utilisant un système de libération contrôlée par le polyméthacrylate-citrate de triéthyle sont hautement sensibles à l'alcool et qu'il y a un risque de «dose dumping» si les patients boivent de l'alcool lorsqu'ils prennent ces médicaments. Le comité a donc recommandé que les autorisations de mise sur le marché pour ces médicaments doivent être suspendues, jusqu'à ce que les sociétés qui fabriquent ces médicaments les aient reformulés de façon à ce qu'ils soient plus stables dans l'alcool.

Pour tous les autres médicaments de cette classe, le comité a estimé que leurs bénéfices restent supérieurs à leurs risques et a donc recommandé que leurs autorisations de mise sur le marché soient maintenues. Cependant, le CHMP a fait remarquer que tous les médicaments de cette classe peuvent interagir avec l'alcool, résultant par exemple en une augmentation des effets sédatifs des opioïdes. Par conséquent, le comité a recommandé que les mises en garde relatives à cette interaction soient systématiquement incluses dans les informations destinées aux médecins et aux patients pour l'ensemble des médicaments opioïdes oraux de niveau III sur l'échelle de l'OMS.

Le CHMP a confirmé les conclusions ci-dessus après le réexamen de son avis. L'ensemble des modifications apportées aux informations destinées aux médecins et aux patients sont précisées [ici](#).

Quelles sont les recommandations pour les patients et les prescripteurs?

- Les prescripteurs d'opioïdes à libération modifiée et leurs patients doivent avoir connaissance de l'interaction possible entre ces médicaments et l'alcool. Ils doivent prendre note des restrictions et des mises en garde pour les médicaments qu'ils utilisent.
- Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un grand nombre d'opioïdes à libération modifiée disponibles dans chaque État membre. Ils doivent envisager de faire passer les patients prenant actuellement des opioïdes contenant un système de libération contrôlée par le polyméthacrylate-citrate de triéthyle à d'autres opioïdes, tant que la suspension est en vigueur.
- Les patients qui se posent des questions concernant leurs médicaments doivent en parler avec leur médecin ou leur pharmacien.

La Commission européenne a publié une décision le 20 avril 2011.