

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

Domande e risposte sull'esame dei medicinali oppiacei a rilascio modificato per somministrazione orale per la terapia del dolore di grado III sulla scala OMS

Esito di una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche

L'Agenzia europea per i medicinali ha completato un esame sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali oppiacei a rilascio modificato per somministrazione orale per la terapia del dolore di grado III sulla scala OMS. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici della maggior parte di questi medicinali continuano a essere superiori ai loro rischi, ma che le avvertenze riguardanti la loro assunzione insieme all'alcol devono essere uniformate per l'intera classe.

Tuttavia, per i medicinali a rilascio modificato contenenti un "sistema di rilascio controllato da polimetacrilato-trietilcitrato", il comitato ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere sospese. Le sospensioni rimarranno in vigore fino a quando le aziende farmaceutiche che producono tali medicinali non li avranno riformulati in modo tale da renderli più stabili in alcol. Dopo l'esame, il 18 novembre 2010 il comitato ha confermato le raccomandazioni.

Che cosa sono i medicinali a rilascio modificato per somministrazione orale per la terapia del dolore di grado III sulla scala OMS?

I medicinali oppiacei per somministrazione orale per la terapia del dolore di grado III sulla scala OMS sono antidolorifici forti che vengono assunti per bocca e che vengono utilizzati per trattare il dolore intenso non controllato a sufficienza con altri farmaci. Includono la morfina e i medicinali associati ossicodone e idromorfone, che agiscono legandosi ai recettori nel cervello e nel midollo spinale per prevenire il dolore. Vengono definiti medicinali di grado III sulla scala OMS perché si trovano al più alto dei tre livelli di cui si compone la scala analgesica definita dall'Organizzazione mondiale della sanità. La scala fornisce raccomandazioni sull'ordine in cui impiegare antidolorifici di potenza crescente per controllare il dolore di un paziente¹.

Le formulazioni a "rilascio modificato" di questi medicinali rilasciano il principio attivo lentamente, spesso per molte ore. Questo riduce il numero di assunzioni giornaliere del medicinale. Le compresse e

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



Le capsule a rilascio modificato vengono prodotte combinando il principio attivo con altre sostanze che si scompongono lentamente nell'organismo o limitano il rilascio del principio attivo, ad esempio sostanze a base di cellulosa e polimeri. Si tratta dei cosiddetti "sistemi a rilascio controllato".

Negli Stati membri dell'Unione europea (UE) esistono oltre 500 diversi medicinali autorizzati che fanno parte del gruppo di grado III della scala OMS.

Perché questi medicinali sono stati sottoposti a un esame?

Questi medicinali sono stati sottoposti a un esame a seguito di preoccupazioni sugli effetti che l'alcol potrebbe avere sulle modalità di rilascio del principio attivo nell'organismo. Dal momento che alcune delle sostanze chimiche utilizzate nei sistemi a rilascio controllato si disolvono in alcol, esiste in teoria la possibilità che assumendo questi medicinali insieme all'alcol il principio attivo venga rilasciato troppo rapidamente. Questo effetto è denominato "dose dumping" e potrebbe aumentare il rischio di esposizione a dosi elevate di oppiacei, con effetti indesiderati come la depressione respiratoria (inibizione della respirazione).

Pertanto, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di condurre una valutazione sul rapporto benefici/rischi di questi medicinali, in particolare sull'interazione con l'alcol, e di pubblicare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE.

Quali sono i dati esaminati dal CHMP?

Il CHMP ha esaminato i risultati degli studi di laboratorio, prendendo in esame il modo in cui i sistemi a rilascio controllato agiscono quando vengono collocati in soluzioni contenenti alcol. Sono stati esaminati sette diversi sistemi utilizzati con morfina, due utilizzati con irdomorfone e quattro utilizzati con ossicodone. Il CHMP ha utilizzato i risultati di questi studi per prevedere cosa potrebbe accadere assumendo questi medicinali con l'alcol. Alcune informazioni sono state anche estrapolate da studi condotti su volontari umani.

Il CHMP ha anche esaminato i dati di studi sulle abitudini dei pazienti con dolore grave in relazione al consumo di bevande alcoliche. Questi includevano anche pazienti affetti da tumori in stadio avanzato.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha concluso che circa la metà dei sistemi a rilascio controllato esaminati, se collocati in soluzione alcolica, ha mostrato un leggero aumento della quantità di principio attivo rilasciato. Tuttavia si trattava di un effetto leggero, con conseguenze minime sul rilascio del principio attivo.

Nondimeno, per uno dei sistemi a rilascio controllato esaminati – capsule monogiorNALIERE rivestite con polimetacrilato-trietilcitrato per il controllo del rilascio di morfina – l'interazione con l'alcol è stata significativa. Mettendo queste capsule in una soluzione alcolica al 20%, in 15 minuti è stato rilasciato l'80% del principio attivo. Questo significa che quasi l'intera dose giornaliera di morfina verrebbe rilasciata all'improvviso se il paziente assumesse la capsula con una dose elevata di un superalcolico liscio, come whisky o vodka.

Il CHMP ha osservato che l'assunzione di questo medicinale in combinazione con l'alcol è già controindicata. Tuttavia, gli studi sull'abitudine al consumo di alcolici dei pazienti con dolore grave indicano che molti di essi assumono alcol durante la terapia con oppiacei forti.

Pertanto, il CHMP ha concluso che gli oppiacei a rilascio modificato che utilizzano il sistema di rilascio controllato con polimetacrilato-trietilcitrato sono molto sensibili all'alcol e che se i pazienti li assumono

insieme all'alcol esiste il rischio di dose dumping. Pertanto, il comitato ha raccomandato di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali fino a quando le aziende farmaceutiche che li producono non li avranno riformulati in modo da renderli più stabili in alcol.

Per tutti gli altri medicinali di questa classe il comitato ha concluso che i benefici continuano a superare i rischi e ha pertanto raccomandato di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio.

Tuttavia, il CHMP ha osservato che tutti i medicinali di questa classe potenzialmente interagiscono con l'alcol, aumentando ad esempio gli effetti sedativi degli oppiacei. Il comitato ha quindi raccomandato di uniformare le avvertenze su questa interazione contenute nelle informazioni per medici e pazienti per tutti gli oppiacei di grado III sulla scala OMS.

Il CHMP ha confermato le conclusioni di cui sopra dopo l'esame del parere. Le modifiche apportate alle informazioni dirette a medici e pazienti sono dettagliate [qui](#).

Quali sono le raccomandazioni per pazienti e medici?

- I medici che prescrivono oppiacei a rilascio modificato e i loro pazienti devono essere consapevoli della potenziale interazione tra questi medicinali e l'alcol. Devono tenere conto delle restrizioni e delle avvertenze relative ai medicinali che stanno assumendo.
- Si ricorda ai medici che in ciascuno Stato membro sono disponibili numerosi oppiacei a rilascio modificato. Durante il periodo di sospensione, i medici dovranno proporre un'alternativa ai pazienti che stanno assumendo oppiacei con sistema a rilascio controllato da polimetacrilato-trietilcitrato.
- Per qualsiasi dubbio o domanda i pazienti sono invitati a interpellare il proprio medico o farmacista.

La Commissione europea ha emesso una decisione il 20 aprile 2011.