

Agenzia Europea dei Medicinali

19 Novembre 2010

Domande e risposte sulla revisione dei medicinali contenenti oppioidi per via orale a rilascio modificato della scala OMS livello III per la gestione del dolore

Esito della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successivi emendamenti

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato la revisione della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali contenenti oppioidi per via orale a rilascio modificato della scala OMS livello III per la gestione del dolore. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici della maggior parte di questi medicinali continuano a superare i rischi, ma che le avvertenze sull'uso di questi medicinali insieme all'alcol devono essere armonizzate per l'intera classe terapeutica.

Tuttavia, per i medicinali a rilascio modificato che contengono un "*sistema a rilascio controllato di polimetacrilato triethylcitrate*", il Comitato ha concluso che le autorizzazioni alla commercializzazione devono essere sospese. Queste sospensioni resteranno in vigore fino a quando le aziende produttrici di tali medicinali non li avranno riformulati in modo da renderli più stabili in alcool. Dopo il riesame, il 18 novembre 2010 il Comitato ha confermato queste raccomandazioni.

Cosa sono i medicinali contenenti oppioidi per via orale a rilascio modificato della scala OMS livello III per la gestione del dolore?

I medicinali contenenti oppioidi per via orale a rilascio modificato della scala OMS livello III per la gestione del dolore, sono potenti antidolorifici che vengono assunti per via orale e sono usati per trattare il dolore intenso che non è stato sufficientemente controllato con altri farmaci. Essi includono la morfina e i derivati ossicodone e idromorfone, che agiscono inibendo il dolore attraverso l'interazione con i recettori del cervello e del midollo spinale. Essi sono denominati medicinali del "della scala OMS livello III" perché sono collocati nel gradino più alto della scala del dolore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che è composta da tre

livelli. Questa scala fornisce raccomandazioni sul modo in cui gli antidolorifici in base alla loro potenza di azione devono essere utilizzati per controllare il dolore del paziente¹.

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

Le formulazioni a “rilascio modificato” di questi medicinali rilasciano il principio attivo lentamente, spesso per molte ore. Questo riduce il numero di volte in cui in un giorno il paziente ha bisogno di assumere il medicinale. Le compresse e le capsule a rilascio modificato sono realizzati combinando il principio attivo con altre sostanze che lo decompongono lentamente nel corpo o ne limitano il rilascio, come le sostanze a base di cellulosa e polimeri. Essi sono denominati “sistemi a rilascio controllato”.

Negli Stati membri dell'Unione Europea (EU) ci sono più di 500 differenti medicinali autorizzati appartenenti al gruppo della scala OMS livello III.

Perché sono stati riesaminati questi medicinali?

Questi medicinali sono stati riesaminati a seguito delle preoccupazioni che l'alcool potesse avere un effetto sul rilascio del principio attivo nel corpo. Poiché alcune delle sostanze chimiche utilizzate nei sistemi a rilascio controllato si dissolvono in alcool, in teoria è possibile che l'assunzione di questi medicinali insieme con l'alcool possa causare il rilascio del principio attivo troppo velocemente. Questo si chiama 'dose dumping' e potrebbe mettere i pazienti a rischio di esposizione di grandi dosi di oppioidi, con conseguenti possibili effetti collaterali come la depressione respiratoria (una inibizione della respirazione).

Di conseguenza, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di effettuare una valutazione del rapporto beneficio/rischio di questi medicinali, concentrandosi sulla loro interazione con l'alcool, e di esprimere un parere se mantenere, modificare, sospendere o revocare la loro autorizzazione all'immissione in commercio in tutta l'Unione europea.

Quali dati ha riesaminato il CHMP?

IL CHMP ha riesaminato i risultati degli studi di laboratorio che hanno analizzato il modo in cui agiscono i sistemi a rilascio controllato quando essi vengono messi in soluzioni contenenti alcool.

Sono stati analizzati sette differenti sistemi usati con morfina, due usati con idromorfone e quattro con ossicodone. Il CHMP ha usato i risultati di questi studi per presumere cosa può succedere quando queste medicine vengono assunte con alcool. Alcune informazioni erano disponibili anche in studi su volontari umani.

Il CHMP ha anche preso informazioni da studi effettuati su pazienti che fanno abitualmente uso di alcool. In questi studi erano inclusi pazienti affetti da cancro all'ultimo stadio.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha concluso che circa la metà dei sistemi a rilascio controllato testati mostrava un leggero aumento nella quantità di principio attivo rilasciato quando immessi in soluzione alcolica, ma che tale effetto era lieve e che aveva solo un effetto minore sul rilascio del principio attivo. Tuttavia, per uno dei sistemi a rilascio controllato testati –capsule giornaliere con rivestimento di *polimetacrilato triethylcitrate* per controllare il rilascio della morfina - c'era una significativa interazione con l'alcool. Quando queste capsule erano messe in una soluzione di alcool al 20%, l'80% del principio attivo era rilasciato in quindici minuti. Questo significa che quasi l'intera dose giornaliera di morfina potrebbe essere rilasciata in una sola volta se il paziente assumesse la capsula con un liquore puro e forte, come il whisky o la vodka.

Il CHMP ha osservato che l'uso di queste medicine in associazione con l'alcool è già controindicato. Tuttavia, gli studi che riguardano il comportamento alimentare dei pazienti con dolore severo dimostrano che molti pazienti assumono bevande alcoliche durante il trattamento con oppioidi forti.

Pertanto, il CHMP ha concluso che gli oppioidi a rilascio modificato che utilizzano il sistema a rilascio controllato di *polimetacrilato triethylcitrate* sono molto sensibili all'alcool e che c'è un rischio di dose dumping se i pazienti bevono alcool mentre li assumono. Per questo motivo il Comitato ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questi medicinali fino a quando le aziende produttrici non avranno riformulato questi medicinali in modo che siano più stabili con l'alcool.

Per tutti gli altri medicinali di questa classe, il Comitato ha concluso che i loro benefici continuano a superare i rischi, e ha raccomandato quindi che le loro autorizzazioni all'immissione in commercio siano mantenute. Tuttavia, il CHMP ha osservato che tutti i medicinali di questa classe possono interagire con l'alcool, provocando l'aumento degli effetti sedativi degli oppioidi. Pertanto, il Comitato ha raccomandato che le avvertenze su questa interazione siano armonizzate, nelle informazioni per medici e pazienti, tra tutti i medicinali oppioidi per via orale della scala OMS livello III.

Il CHMP ha confermato le conclusioni sopra riportate dopo il proprio parere di riesame. Le modifiche apportate alle informazioni per medici e pazienti sono dettagliate qui: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099181.pdf)

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e per i prescrittori?

- I medici prescrittori di oppioidi a rilascio modificato e i loro pazienti devono essere consapevoli delle possibili interazioni di questi medicinali con l'alcool e devono prendere atto delle restrizioni e delle avvertenze del medicinale che stanno usando.
- Si ricorda ai medici prescrittori che esiste un elevato numero di oppioidi a rilascio modificato in ogni Stato membro. Mentre la sospensione è in vigore, i medici devono considerare alternative terapeutiche per i pazienti in trattamento con oppioidi con una sistema a rilascio controllato di *polimetacrilato triethylcitrato*
- I pazienti che hanno domande in merito devono rivolgersi al loro medico o al farmacista.

Una decisione della Commissione Europea su tale parere sarà emessa quanto prima.