



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Otázky a odpovědi týkající se přezkumu perorálních opioidových léčivých přípravků s řízeným uvolňováním stupně III stupnice pro léčbu bolesti Světové zdravotnické organizace (WHO)

Výsledky postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění

Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila přezkum bezpečnosti a účinnosti perorálních opioidových léčivých přípravků s řízeným uvolňováním stupně III stupnice pro léčbu bolesti Světové zdravotnické organizace (WHO). Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že přínosy většiny z těchto léčivých přípravků nadále převyšují jejich rizika, avšak v celé třídě by se měla sjednotit upozornění ohledně užívání těchto léčivých přípravků společně s alkoholem.

U léčivých přípravků s řízeným uvolňováním, které obsahují „polymetakrylát-trietylcitrátový systém řízeného uvolňování“, však výbor dospěl k závěru, že by se měla rozhodnutí o registraci pozastavit. Tato pozastavení zůstanou v platnosti, dokud společnost, které tyto léčivé přípravky vyrábějí, neupraví lékovou formu těchto přípravků tak, aby byly stabilnější v alkoholu. Po přezkoumání výbor tato doporučení potvrdil dne 18. listopadu 2010.

Co jsou perorální léčivé přípravky s řízeným uvolňováním stupně III stupnice pro léčbu bolesti Světové zdravotnické organizace (WHO)?

Perorální opioidové léčivé přípravky stupně III stupnice pro léčbu bolesti Světové zdravotnické organizace (WHO) jsou silné přípravky proti bolesti, které se podávají ústy a užívají se k léčbě silné bolesti, která není dostatečně upravena jinými léčivými přípravky. Patří mezi ně morfin a příbuzné léčivé přípravky oxykodon a hydromorfon, z nichž všechny působí tak, že se navážou na receptory v mozku a páteřní míše, a zabraňují tím vnímání bolesti. Nazývají se léčivé přípravky „stupně III stupnice WHO“ a nacházejí se na nejvyšší příčce třístupňového žebříčku pro tišení bolesti Světové zdravotnické organizace. Tento žebříček poskytuje doporučení ohledně pořadí, v jakém by se měly užívat léky proti bolesti o vzrůstající síle k potlačení pacientovy bolesti¹.

Lékové formy „s řízeným uvolňováním“ těchto léčivých přípravků uvolňují léčivou látku pomalu, často po mnoho hodin. Tím se snižuje počet, kolikrát denně musí pacient léčivý přípravek užívat. Tablety a tobolky s řízeným uvolňováním jsou vytvořeny tak, že se léčivá látka zkombinuje s dalšími látkami,

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



kteřé se v těle rozkládají pomalu nebo ktere omezují uvolňování léčivé látky, jako jsou například látky na bázi celulózy a polymery. Tyto látky se nazývají „systémy řízeného uvolňování“.

V členských státech Evropské unie (EU) je schváleno více než 500 různých léčivých přípravků patřících do skupiny stupně III stupnice WHO.

Proč byly tyto léčivé přípravky přezkoumány?

Tyto léčivé přípravky byly přezkoumány poté, co se objevily obavy, že alkohol může ovlivňovat způsob, jakým v těle uvolňují léčivou látku. Protože se některé chemické látky použité v systémech řízeného uvolňování rozpouští v alkoholu, existuje teoreticky možnost, že užívání těchto léčivých přípravků společně s alkoholem může způsobit příliš rychlé uvolnění léčivé látky. Tento jev se nazývá „dose-dumping“ a může pacienty ohrozit vystavením vysokým dávkám opioidu, což vede k vedlejším účinkům jako je respirační deprese (útlum dýchání).

Evropská komise proto požádala výbor CHMP, aby provedl vyhodnocení poměru přínosů a rizik těchto léčivých přípravků a zaměřil se při tom na jejich interakci s alkoholem, a aby vydal stanovisko, zda mají být jejich rozhodnutí o registraci v EU zachována, pozměněna, pozastavena nebo odejmuta.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal výsledky laboratorních studií, které sledovaly, jak se systémy řízeného uvolňování chovají, když se dostanou do roztoků obsahujících alkohol. Studie sledovaly sedm různých systémů, které se používají u morfinu, dva používané u hydromorfonu a čtyři používané u oxykodonu. Výbor CHMP použil výsledky těchto studií k tomu, aby předpověděl, co by se stalo, pokud by se tyto léčivé přípravky užíly s alkoholem. Jisté informace byly také k dispozici ze studií na lidských dobrovolnících.

Výbor CHMP vzal také v úvahu informace ze studií, které sledovaly návyky v pití alkoholu pacientů se silnou bolestí. Tyto studie zahrnovaly pacienty s nádorovým onemocněním pokročilého stadia.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP dospěl k závěru, že přibližně polovina testovaných systémů řízeného uvolňování prokázala při umístění do roztoku alkoholu mírné zvýšení množství uvolněné léčivé látky, avšak že tento účinek byl mírný a měl by na uvolňování léčivé látky pouze malý vliv.

Jeden z testovaných systémů řízeného uvolňování – tobolky k užití jednou denně s polymetakrylát-trietylcitrátovým potahem určeným k řízenému uvolňování morfinu - však vykazoval významnou interakci s alkoholem. Když se tyto tobolky umístily do 20% roztoku alkoholu, během 15 minut se uvolnilo 80 % léčivé látky. To znamená, že pokud by si pacient vzal tobolku zároveň s velkou skleničkou neředěného silného likéru, jako je whisky nebo vodka, uvolnila by se z tobolky téměř celá denní dávka morfinu najednou.

Výbor CHMP vzal na vědomí, že užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s alkoholem je již kontraindikováno. Avšak studie, které sledují návyky v pití alkoholu pacientů se silnou bolestí, prokázaly, že mnoho pacientů pije během léčby silnými opioidy alkohol.

Výbor CHMP proto došel k závěru, že opioidy s řízeným uvolňováním používající polymetakrylát-trietylcitrátový systém řízeného uvolňování jsou vysoce citlivé k alkoholu a že existuje riziko rychlého uvolnění léčivé látky (dose dumping), pokud pacienti během jejich užívání pijí alkohol. Výbor proto

doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků, dokud společnosti, které tyto léčivé přípravky vyrábějí, neupraví lékovou formu těchto přípravků tak, aby byly stabilnější v alkoholu.

U všech ostatních léčivých přípravků této třídy dospěl výbor k závěru, že jejich přínosy nadále převyšují jejich rizika, a doporučil proto, aby jejich rozhodnutí o registraci zůstala zachována. Výbor CHMP nicméně poznamenal, že všechny léčivé látky této třídy mají potenciál k interakci s alkoholem, jako je například zvýšení sedativních účinků opioidů. Výbor proto doporučil, aby se sjednotila upozornění ohledně této interakce v informacích pro lékaře a pacienty u všech perorálních opioiodových léčivých přípravků stupně III stupnice WHO.

Po přezkoumání svého stanoviska výbor CHMP potvrdil výše uvedené závěry. Plné znění změn provedených v informacích pro lékaře a pacienty je k dispozici [zde](#).

Jaká jsou doporučení pro pacienty a lékaře, kteří léky předepisují?

- Lékaři, kteří předepisují opioidy s řízeným uvolňováním, a jejich pacienti by si měli být vědomi možné interakce mezi těmito léčivými přípravky a alkoholem. Měli by vzít na vědomí omezení a upozornění týkající se léčivých přípravků, které užívají.
- Lékařům, kteří léky předepisují, se připomíná, že v každém členském státě je k dispozici velký počet opioidů s řízeným uvolňováním. Měli by zvážit, zda po dobu platnosti pozastavení registrací nepřevést pacienty, kteří v současné době užívají opioidy obsahující polymetakrylát-trietylcitrátový systém řízeného uvolňování, na jiné léčivé přípravky.
- Pacienti, kteří mají jakékoli otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Evropská komise vydala rozhodnutí dne 20. dubna 2011.