



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Teave WHO valuvaigistamise skaala III astmel kasutatavate toimeainet modifitseeritult vabastavate suukaudsete opioidravimite läbivaatamise kohta

Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse tulemused

Euroopa Raviamet on lõpetanud Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) valuvaigistamise skaala III astmel kasutatavate toimeainet modifitseeritult vabastavate suukaudsete opioidravimite ohutuse ja efektiivsuse läbivaatamise. Ameti inimravimite komitee jõudis järeldusele, et enamiku asjaomaste ravimite kasulikkus on endiselt suurem kui riskid, kuid hoiatusi nende ravimite tarvitamise kohta koos alkoholiga tuleb ühtlustada.

Komitee otsustas, et toimeainet polümetakrülaat-trietüültsitraadi abil modifitseeritult vabastavate ravimite müügiload tuleb peatada. Müügiload on peatatud seni, kuni tootjad on muutnud nende ravimite koostist, nii et need on alkoholis stabiilsemad. Pärast soovitude läbivaatamist kinnitas komitee need 18. novembril 2010.

Mis on WHO valuvaigistamise skaala III astmel kasutatavad toimeainet modifitseeritult vabastavad suukaudsed ravimid?

WHO valuvaigistamise skaala III astmel kasutatavad suukaudsed opioidravimid on tugevatoimelised valuvaigistid, mida manustatakse suu kaudu ning millega ravitakse intensiivset valu, mida muud ravimid ei ole piisavalt leevendanud. Nende hulka kuuluvad morfiin ja sellega seotud oksükodoon ja hüdroomorfoon, mis vaigistavad valu aju ja seljaaju retseptoritega seondudes. Neid nimetatakse WHO skaala III astme ravimiteks, sest nad on Maailma Terviseorganisatsiooni kolmeastmelise valuravi skaala kõrgeimal, st kolmandal astmel. Skaalat kasutatakse valuvaigistite järjestamise soovitamiseks vastavalt nende toime tugevusele ¹.

Toimeainet modifitseeritult vabastav ravimvorm tähendab, et toimeaine vabaneb aeglaselt, sageli mitme tunni jooksul, ja manustamiskordade arv ööpäevas väheneb. Toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide ja kapslite valmistamisel kombineeritakse toimeaine muude ainetega, mis lagunevad organismis aeglaselt või piiravad toimeaine vabanemist, näiteks tselluloosipõhised ained ja polümeerid. Neid nimetatakse toimeaine vabanemist reguleerivateks süsteemideks.

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



WHO valuvaigistamise skaala III astmel on üle 500 eri ravimi, millel on Euroopa Liidu liikmesriikides müügiload.

Miks nende ravimite andmed läbi vaadati?

Nende ravimite andmed vaadati läbi kahtluste tõttu, et alkohol võib mõjutada viisi, kuidas neist toimeaine organismis vabaneb. Et toimeaine vabanemist reguleerivates süsteemides kasutatakse teatud keemilisi aineid, mis lahustuvad alkoholis, võib nende ravimite võtmine koos alkoholiga teoreetiliselt põhjustada toimeaine liiga kiiret vabanemist. Annuse äkilise vabanemise efekti tõttu võivad patsiendid saada opioide liiga suures koguses, mis võib põhjustada selliseid kõrvalnähtusid nagu respiratoorne depressioon (hingamistakistus).

Sellest tulenevalt palus Euroopa Komisjon inimravimite komiteel hinnata kõnealuste ravimite kasulikkuse ja riski suhet, keskendudes ravimite koostoimele alkoholiga, ning avaldada arvamust, kas nende ravimite müügiload tuleb kogu ELis säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta .

Mis andmed inimravimite komitee läbi vaatas?

Inimravimite komitee vaatas läbi laboriuuringute tulemused toimeaine vabanemist reguleerivate süsteemide toimimise kohta alkoholi sisaldavates lahustes. Uuriti seitset eri süsteemi, milles kasutati morfiini, kaht hüdmorfooni ja nelja oksükodooni kasutatavat süsteemi. Uuringute tulemuste põhjal oletas inimravimite komitee, mis juhtuks nende ravimite võtmisel koos alkoholiga. Mõnel määral saadi teavet ka vabatahtlike uuringutest.

Samuti võttis inimravimite komitee arvesse tugeva valu all kannatavate patsientide alkoholitarbimise harjumusi vaadeldud uuringutest saadud teavet. Need uuringud hõlmasid kaugelearenenud vähiga patsiente.

Mis on inimravimite komitee järeldused?

Inimravimite komitee järeldas, et ligikaudu poolte uuritud süsteemide korral vabanes toimeainet alkoholilahusega kokku puutudes veidi rohkem kui tavaliselt, kuid erinevus ei olnud märkimisväärne ning selle mõju toimeaine vabastamisele oli tähtsusetu.

Ühe toimeaine vabanemist reguleeriva süsteemi korral – üks kord ööpäevas manustatavad kapslid, mis on morfiini vabanemise reguleerimiseks kaetud polümetakrülaad-trietüültsitraatkihiga – oli aga koostoime alkoholiga märkimisväärne. Kapslid pandi 20% alkoholilahusesse, misjärel vabanes 80% toimeainest 15 minutiga. See tähendab, et kui patsient võtaks kapsli koos suure klaasi lahjendamata kange alkoholiga, näiteks viski või viinaga, saaks ta korraga terve päeva morfiiniannuse.

Inimravimite komitee märkis, et selle ravimi kasutamisel on alkoholi tarbimine juba vastunäidustatud. Samas näitavad tugeva valu all kannatavate patsientide alkoholitarbimist käsitlevad uuringud, et paljud patsiendid joovad tugevatoimeliste opioidide tarvitamise ajal alkoholi.

Sellest tulenevalt leidis inimravimite komitee, et toimeainet polümetakrülaad-trietüültsitraadi abil modifitseeritult vabastavad opioidid on ülimalt tundlikud alkoholi suhtes ning kui patsiendid joovad nende tarvitamise ajal alkoholi, on neil annuse äkilise vabanemise risk. Seetõttu soovitas komitee asjaomaste ravimite müügiload peatada, kuni ravimitootjad on ravimite koostist muutnud, et ravimid oleksid alkoholis stabiilsemad.

Kõikide muude sama klassi ravimite kohta leidis komitee, et nende kasulikkus on endiselt suurem kui riskid, ning soovitas seetõttu nende müügiload säilitada. Samas märkis inimravimite komitee, et kõikidel selle klassi ravimitel võib olla koostoime alkoholiga, näiteks võib tugevneda opioidide rahustav

toime. Seepärast soovitas komitee ühtlustada arstidele ja patsientidele suunatud teabes hoiatusi sellise koostoime kohta kõikide suukaudsete WHO skaala III astme opioidravimite korral.

Inimravimite komitee jäi nendele seisukohtadele ka pärast otsuse läbivaatamist. Täielik ülevaade arstidele ja patsientidele ettenähtud teabes tehtud muudatustest on [siin](#).

Mis on soovitused patsientidele ja arstidele?

- Toimeainet modifitseeritud vabastavaid opioide määravad arstid ning nende patsiendid peavad olema teadlikud kõnealuste ravimite ja alkoholi võimalikust koostoimest. Arvesse tuleb võtta ravimi kohta kehtivaid hoiatusi ja piiranguid.
- Ravimeid määravad arstid peavad teadma, et igas liikmesriigis turustatakse paljusid toimeainet modifitseeritud vabastavaid opioide. Toimeaine vabanemist polümetakrülaat-trietüültsitraadiga reguleerivate süsteemide korral peavad nad kaaluma muude ravimite kasutamist ajal, kui asjaomaste ravimite müügiload on peatatud.
- Patsiendid, kellel on mis tahes küsimusi, peavad pöörduma oma arsti või apteekri poole.

Euroopa Komisjon tegi otsuse 20. aprillil 2011.