



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kysymyksiä ja vastauksia Maailman terveysjärjestön luokan III mukaisista, depottabletteina käytettävistä oraalisista opioidikipulääkkeistä

Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, mukaisen arviointimenettelyn tulos

Euroopan lääkevirasto on saanut Maailman terveysjärjestön luokan III mukaisten, depottabletteina käytettävien oraalisten opioidikipulääkkeiden turvallisuuden ja tehokkuuden arvioinnin päätökseen. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että useimpien tällaisten lääkkeiden hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat, mutta näiden lääkkeiden käyttöä alkoholin kanssa koskevat varoitukset on yhtenäistettävä koko lääkeryhmässä.

Polymetakrylaattia ja trietyylisitraattia sisältävien, lääkeainetta hitaasti vapauttavien depotlääkkeiden osalta komitea kuitenkin päätti, että myyntiluvat on peruutettava. Peruutukset ovat voimassa siihen saakka, kunnes näitä lääkkeitä valmistavat yhtiöt ovat muuttaneet lääkkeitä sellaisiksi, että ne käyttäytyvät vakaammin alkoholin kanssa. Uudelleenarvioinnin jälkeen komitea vahvisti nämä suositukset 18. marraskuuta 2010.

### **Mitä ovat Maailman terveysjärjestön luokan III mukaiset depottabletteina käytettävät oraaliset opioidikipulääkkeet?**

Maailman terveysjärjestön luokan III mukaiset depottabletteina käytettävät oraaliset opioidikipulääkkeet ovat vahvoja kipulääkkeitä, joita otetaan suun kautta. Niillä hoidetaan voimakasta kipua, jota ei ole saatu riittävästi hallintaan muilla lääkkeillä. Näihin lääkkeisiin kuuluvat morfiini ja vastaavat lääkeaineet, oksikodoni ja hydromorfon, jotka kaikki vaikuttavat kiinnittymällä aivoissa ja selkäytimessä oleviin reseptoreihin kivun ehkäisemiseksi. Nämä lääkkeet ovat Maailman terveysjärjestön luokan III mukaisia lääkkeitä, sillä ne ovat ylimmällä tasolla Maailman terveysjärjestön kolmiportaisessa kipulääkeluokituksessa. Kipulääkeluokituksessa suositellaan järjestystä, jonka mukaan potilaan kivun hoidossa tulee käyttää porras portaalta vahvempia kipulääkkeitä<sup>1</sup>.

Kun näitä lääkkeitä käytetään depottabletteina, vaikuttavaa ainetta vapautuu hitaasti, usein monien tuntien ajan. Tämän ansiosta potilas voi ottaa lääkettä päivittäin harvemmin. Depottabletit ja -kapselit

---

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



valmistetaan yhdistämällä vaikuttavaan aineeseen muita aineita, jotka hajoavat elimistössä hitaasti tai rajoittavat vaikuttavan aineen vapautumista. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi selluloosapohjaiset aineet ja polymeerit. Näitä lääkkeitä kutsutaan lääkeainetta hallitusti vapauttaviksi valmisteiksi (controlled-release systems).

Maailman terveysjärjestön luokkaan III kuuluvia lääkkeitä, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan unionin jäsenvaltioissa, on yli 500.

## **Miksi näitä lääkkeitä arvioitiin?**

Näitä lääkkeitä arvioitiin, koska oli ilmennyt huolenaiheita siitä, että alkoholi saattaa vaikuttaa vaikuttavan aineen vapautumiseen elimistössä. Koska jotkin lääkeainetta hitaasti vapauttavissa valmisteissa käytettävät kemikaalit liukenevat alkoholiin, on teoriassa mahdollista, että jos näitä lääkkeitä otetaan alkoholin kanssa, vaikuttava aine saattaa vapautua liian nopeasti. Tätä kutsutaan dose dumping -ilmiöksi, joka tarkoittaa lääkeaineen pitoisuuden suurenemista elimistössä. Siitä voi aiheutua potilaille riski altistua liian suurille opioidiannoksille, jotka puolestaan voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, esimerkiksi hengitystoimintojen lamaantumista (hengityksen estymistä).

Tämän vuoksi Euroopan komissio pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan näiden lääkkeiden hyötö-riskisuhdetta ja erityisesti näiden lääkkeiden yhteisvaikutusta alkoholin kanssa sekä antamaan lausunnon siitä, tulisiko näiden lääkkeiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, peruuttaa vai evätä Euroopan unionissa.

## **Mitä tietoja lääkevalmistekomitea on arvioinut?**

Komitea arvioi tulokset laboratoriotutkimuksista, joissa tarkasteltiin sitä, miten lääkeainetta hitaasti vapauttavat valmisteet toimivat, kun ne laitetaan alkoholia sisältäviin liuoksiin. Komitea tarkasteli seitsemää erilaista morfiinin kanssa käytettävää valmistetta, kahta hydromorfonin kanssa käytettävää valmistetta ja neljää oksikodonin kanssa käytettävää valmistetta. Komitea käytti näiden tutkimusten tuloksia sen ennustamiseen, mitä tapahtuu, jos näitä lääkkeitä otetaan alkoholin kanssa. Käytettävissä oli myös jonkin verran tietoa tutkimuksista, joihin oli osallistunut vapaaehtoisia ihmisiä.

Komitea otti huomioon myös tiedot tutkimuksista, joissa tarkasteltiin vaikeasta kivusta kärsivien potilaiden alkoholinkäyttötapoja. Mukana oli myös potilaita, joilla oli pitkälle edennyt syöpä.

## **Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?**

Lääkevalmistekomitea totesi, että testatuista lääkeainetta hitaasti vapauttavista valmisteista noin puolessa niistä vapautuvan vaikuttavan aineen määrä lisääntyi hieman, kun valmisteet asetettiin alkoholia sisältävään liuokseen. Tämä vaikutus oli kuitenkin lievä ja sillä oli vain vähäinen vaikutus vaikuttavan aineen vapautumiseen.

Testatuista lääkeainetta hitaasti vapauttavista valmisteista (kerran päivässä otettavat kapselit, joissa oli morfiinin hallittuun vapautumiseen vaikuttava polymetakrylaatti-trietyylisitraattipinnoite) yhden valmisteen osalta yhteisvaikutus alkoholin kanssa oli kuitenkin merkittävä. Kun nämä kapselit laitettiin 20-prosenttiseen alkoholiliuokseen, 80 prosenttia vaikuttavasta aineesta vapautui 15 minuutin kuluessa. Tämä tarkoittaa sitä, että lähes puolet päivän täydestä morfiiniannoksesta vapautuisi kerralla, jos potilas ottaisi kapselin kanssa ison lasillisen raakaa ja väkevää alkoholia (esimerkiksi viskiä tai vodkaa).

Lääkevalmistekomitea totesi, että tämän lääkkeen käyttö alkoholin kanssa on jo sinänsä vasta-aiheista. Vaikeasta kivusta kärsiviä potilaita käsittelevien tutkimusten mukaan monet potilaat kuitenkin käyttävät alkoholia voimakkailla opioideilla annettavan hoidon aikana.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että depottabletteina saatavat opioidit, joissa lääkeaineen hallittu vapautuminen perustuu polymetakrylaattiin ja trietyylisitraattiin, ovat erittäin herkkiä alkoholille ja että sen vuoksi on olemassa dose dumping -ilmiön riski, jos potilaat juovat alkoholia näitä lääkkeitä käyttäessään. Sen vuoksi komitea suositteli myyntilupien peruuttamista näiltä lääkkeiltä siihen saakka, kunnes niitä valmistavat lääkeyhtiöt ovat muuttaneet lääkkeitä sellaisiksi, että ne käyttäytyvät vakaammin alkoholin kanssa.

Muiden tämän luokan lääkkeiden osalta komitea katsoi, että niiden hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat, ja suositteli niiden myyntilupien säilyttämistä. Komitea kuitenkin katsoi, että kaikilla tämän luokan lääkkeillä voi olla mahdollisia yhteisvaikutuksia alkoholin kanssa: esimerkiksi opioidien sedatiiviset (rauhottavat) vaikutukset saattavat voimistua. Tämän vuoksi komitea suositteli, että näiden lääkkeiden käyttöä alkoholin kanssa koskevat varoitukset lääkäreille ja potilaille annettavissa ohjeissa on yhtenäistettävä kaikkien Maailman terveysjärjestön luokkaan III kuuluvien oraalisten opioidilääkkeiden osalta.

Lääkevalmistekomitea vahvisti edellä esitetyt päätelmät arvioituaan lausuntonsa uudelleen. Läkäreille ja potilaille tarkoitettuihin tietoihin tehdyt muutokset ovat kokonaisuudessaan [tässä](#).

## **Mitkä ovat lääkevalmisteen määräjille ja potilaille annetut suositukset?**

- Opioideja depottabletteina määrävien lääkäreiden ja niitä käyttävien potilaiden on oltava tietoisia näiden lääkkeiden ja alkoholin mahdollisista yhteisvaikutuksista. Läkkeitä käyttävien henkilöiden on muistettava käyttämiään lääkkeitä koskevat rajoitukset ja varoitukset.
- Läkäreitä muistutetaan siitä, että jokaisessa jäsenvaltioissa on saatavana monia opioidiläkkeitä depottabletteina. Tällä hetkellä polymetakrylaattiin ja trietyylisitraattiin perustuvaa, lääkeainetta hitaasti vapauttavaa opioidivalmistetta käyttävien potilaiden osalta lääkäreiden on harkittava lääkkeen vaihtamista johonkin toiseen valmisteseeseen myyntiluvan peruutuksen ajaksi.
- Jos potilailla on kysyttävää, heidän tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

Euroopan komissio teki asiasta päätöksen 20. huhtikuuta 2011.