



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20.04.11  
EMA/728909/2010 rev.1  
EMA/H/A-31/1232

## Otázky a odpovede týkajúce sa skúmania perorálnych opioidných liekov III. stupňa podľa stupnice WHO s riadeným uvoľňovaním na kontrolu bolesti

Výsledok postupu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení

Európska agentúra pre lieky uskutočnila prieskum bezpečnosti a účinnosti perorálnych opioidných liekov III. stupňa podľa stupnice WHO s riadeným uvoľňovaním na kontrolu bolesti. Výbor agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že prínos väčšiny týchto liekov stále prevyšuje ich riziká, ale že v prípade tejto skupiny sa má uviesť upozornenie na použitie týchto liekov spolu s alkoholom.

Pokiaľ ide o lieky s riadeným uvoľňovaním, ktoré obsahujú polymetakrylátový-trietylitrátový systém riadeného uvoľňovania, však výbor dospel k záveru, že ich povolenia na uvedenie na trh sa majú dočasne zrušiť. Toto dočasné zrušenie má platiť dovtedy, kým spoločnosti vyrábajúce tieto lieky nezmenia tieto lieky tak, aby boli stabilnejšie v alkohole. Výbor po opätovnom preskúmaní potvrdil tieto odporúčania 18. novembra 2010.

### Čo sú perorálne lieky III. stupňa podľa stupnice WHO s riadeným uvoľňovaním na kontrolu bolesti?

Perorálne opioidné lieky III. stupňa podľa stupnice WHO na kontrolu bolesti sú silné lieky proti bolesti, ktoré sa užívajú perorálne a používajú sa na liečbu intenzívnej bolesti, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná inými liekmi. K týmto liekom patrí morfín a príbuzné lieky oxykodón a hydromorfón, a všetky účinkujú tak, že sa naviažu na receptory v mozgu a mieche, kde bránia bolesti. Nazývajú sa lieky III. stupňa podľa stupnice WHO, pretože sú na najvyššom stupni trojstupňovej škály liekov proti bolesti podľa Svetovej zdravotníckej organizácie. Táto škála poskytuje odporúčania, v akom poradí by sa mali používať lieky proti bolesti zvyšujúcej sa sily na kontrolu bolesti pacienta<sup>1</sup>.

Formy týchto liekov s riadeným uvoľňovaním uvoľňujú účinnú látku pomaly, často v priebehu mnohých hodín. Tým sa zníži frekvencia podávania lieku, ktorý pacient užíva každý deň. V tabletkách a kapsulách s riadeným uvoľňovaním je účinná látka spojená s inými látkami, ktoré sa v tele rozkladajú pomaly

---

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



alebo obmedzujú uvoľňovanie účinnej látky, ako sú napríklad látky na báze celulózy a polyméry. Nazývajú sa systémy riadeného uvoľňovania.

Do skupiny liekov III. stupňa podľa stupnice WHO patrí viac ako 500 rôznych liekov schválených v členských štátoch Európskej únie (EÚ).

## **Prečo boli tieto lieky skúmané?**

Tieto lieky sa skúmali z dôvodu výhrad, že alkohol by mohol ovplyvniť spôsob, akým tieto lieky uvoľňujú účinnú látku v tele. Keďže niektoré chemické látky použité v systémoch riadeného uvoľňovania sa rozpúšťajú v alkohole, teoreticky je možné, že užívanie týchto látok spolu s alkoholom môže spôsobiť príliš rýchle uvoľnenie účinnej látky. To sa nazýva dávkový damping a pacientov by to mohlo vystaviť riziku expozície veľkým dávkam opioidu, čo by viedlo k vedľajším účinkom, ako je respiračný útlm (spomalené dýchanie).

Európska komisia následne požiadala výbor CHMP, aby posúdil pomer prínosu a rizika týchto liekov so zameraním na ich interakciu s alkoholom, a aby vydal stanovisko k tomu, či sa povolenia na uvedenie týchto liekov na trh majú zachovať, zmeniť, dočasne zrušiť alebo stiahnuť v celej EÚ.

## **Aké údaje preskúmal výbor CHMP?**

Výbor CHMP preskúmal výsledky laboratórnych štúdií, v ktorých sa skúmal spôsob, akým systémy riadeného uvoľňovania účinkujú, keď sa ponoria do roztokov obsahujúcich alkohol. Výbor preskúmal sedem rôznych systémov uvoľňovania morfínu, dva systémy uvoľňovania hydromorfónu a štyri systémy uvoľňovania oxykodónu. Výbor CHMP použil výsledky týchto štúdií na predvídanie toho, čo by sa mohlo stať, ak by sa tieto lieky užívali s alkoholom. Niektoré informácie boli dostupné tiež zo štúdií, na ktorých sa zúčastnili dobrovoľníci.

Výbor CHMP vzal tiež do úvahy informácie zo štúdií, v ktorých sa skúmali návyky pacientov so závažnou bolesťou týkajúcou sa pitia alkoholu. Na týchto štúdiách sa zúčastnili pacienti s rakovinou v poslednom štádiu.

## **Aké sú závery výboru CHMP?**

Výbor CHMP dospel k záveru, že v prípade asi polovice testovaných systémov riadeného uvoľňovania sa preukázalo mierne zvýšenie množstva účinnej látky, ktorú tieto systémy uvoľnili, keď sa ponorili do alkoholového roztoku, ale že tento účinok bol mierny a mohol by mať len malý vplyv na uvoľňovanie účinnej látky.

V prípade jedného testovaného systému riadeného uvoľňovania – kapsuly užívané raz denne s polymetakrylátovým-trietylcitrátovým filmom na kontrolu uvoľňovania morfínu – sa však pozorovala významná interakcia s alkoholom. Keď sa tieto kapsuly ponorili do 20 % roztoku alkoholu, 80 % účinnej látky sa uvoľnilo do 15 minút. To znamená, že ak by pacient zapil kapsulu veľkým množstvom čistého silného alkoholu, ako je napríklad whisky alebo vodka, naraz by sa uvoľnila takmer celodenná dávka morfínu.

Výbor CHMP poznamenal, že použitie tohto lieku v kombinácii s alkoholom je už kontraindikované. Zo štúdií skúmajúcich správanie pacientov so silnou bolesťou, pokiaľ ide o pitie alkoholu, však vyplýva, že mnohí pacienti pijú alkohol a súčasne užívajú silné opioidy.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že opioidy s riadeným uvoľňovaním s polymetakrylátovým-trietylcitrátovým systémom riadeného uvoľňovania sú veľmi citlivé na alkohol a že ak pacienti pijú alkohol a súbežne užívajú tieto lieky, hrozí riziko dávkového dumpingu. Výbor preto odporučil, aby boli

povolenia na uvedenie týchto liekov na trh dočasne zrušené dovtedy, kým spoločnosti vyrábajúce tieto lieky nezmenia tieto lieky tak, aby boli stabilnejšie v alkohole.

V súvislosti so všetkými ďalšími liekmi z tejto skupiny výbor dospel k záveru, že ich prínos stále prevyšuje ich riziká, a preto odporučil zachovať povolenia na uvedenie týchto liekov na trh. Výbor CHMP však poznamenal, že všetky lieky z tejto skupiny môžu potenciálne vytvárať interakcie s alkoholom, napríklad môže sa zvýšiť sedatívny účinok opioidov. Výbor preto odporučil, aby bolo v informácii pre lekárov a pacientov pre všetky perorálne opioidné lieky III. skupiny podľa stupnice WHO uvedené upozornenie na túto interakciu.

Výbor CHMP po opätovnom preskúmaní svojho stanoviska potvrdil uvedené závery. Všetky zmeny uskutočnené v informácii pre lekárov a pacientov sú podrobne opísané [tu](#).

### **Aké sú odporúčania pre pacientov a lekárov predpisujúcich tieto lieky?**

- Lekári predpisujúci opioidy s riadeným uvoľňovaním a ich pacienti musia byť informovaní o možnej interakcii medzi týmito liekmi a alkoholom. Musia vziať na vedomie obmedzenia a upozornenia pre lieky, ktoré používajú.
- Lekárom treba pripomenúť, že v každom členskom štáte je dostupných mnoho opioidov s riadeným uvoľňovaním. Počas platnosti dočasného zrušenia by lekári mali zvážiť prechod pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy obsahujúce polymetakrylátový-trietylitrátový systém riadeného uvoľňovania, na alternatívy.
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, by sa mali obrátiť na svojho lekára alebo lekárnika.

Európska komisia vydala rozhodnutie 20. apríla 2011.