



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vprašanja in odgovori glede pregleda peroralnih opioidnih zdravil s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za obvladovanje bolečine

Izid postopka v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena

Evropska agencija za zdravila je zaključila pregled varnosti in učinkovitosti peroralnih opioidnih zdravil s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za obvladovanje bolečine. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji je zaključil, da koristi večine teh zdravil še vedno odtehtajo z njimi povezana tveganja, vendar je treba za celotno skupino dosledno navajati opozorila glede uporabe teh zdravil skupaj z alkoholom.

Vendar pa je Odbor glede zdravil s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo „sistem za nadzorovano sproščanje s polimetakrilat-trietilcitratom“, sklenil, da je treba dovoljenja za promet z zdravilom začasno umakniti. Začasni umiki bodo veljali, dokler družbe, ki proizvajajo ta zdravila, ne spremenijo njihovih formulacij tako, da bodo stabilnejša v alkoholu. Po ponovnem pregledu je Odbor dne 18. novembra 2010 ta priporočila potrdil.

Kaj so peroralna zdravila s prirejenim sproščanjem III. stopnje po lestvici SZO za obvladovanje bolečine?

Peroralna opioidna zdravila III. stopnje po lestvici SZO za obvladovanje bolečine so močna protibolečinska zdravila, ki se pogoltnjejo in se uporabljajo za zdravljenje močne bolečine, ki je z drugimi zdravili ni mogoče ustrezno obvladovati. Vključujejo morfin ter sorodni zdravili oksikodon in hidromorfon, ki delujejo tako, da se vežejo na receptorje v možganih in hrbtenjači ter tako preprečujejo bolečino. Imenujejo se zdravila „III. stopnje po lestvici SZO“, saj so na najvišji stopnji tristopenjske lestvice Svetovne zdravstvene organizacije za lajšanje bolečin. Lestvica daje priporočila o tem, v kakšnem vrstnem redu glede na naraščajočo jakost se morajo pri bolnikih za obvladovanje bolečine uporabljati protibolečinska zdravila¹.

Oblika teh zdravil s „prirejenim sproščanjem“ sprošča zdravilno učinkovino počasi, pogosto več ur. To zmanjša število odmerkov, ki jih mora bolnik vzeti vsak dan. Tablete in kapsule s prirejenim sproščanjem vsebujejo kombinacijo zdravilne učinkovine in drugih snovi, ki se v telesu počasi

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



razgrajujejo ali omejujejo sproščanje zdravilne učinkovine, kot so snovi na osnovi celuloze in polimeri. Te se imenujejo „sistemi za nadzorovano sproščanje“.

V državah članicah Evropske unije (EU) je odobrenih več kot 500 različnih zdravil iz skupine zdravil III. stopnje po lestvici SZO.

Zakaj so bila ta zdravila pregledana?

Zdravila so bila pregledana po tem, ko so se pojavili zadržki, da lahko alkohol vpliva na način sproščanja zdravilne učinkovine v telesu. Ker so nekatere od kemičnih snovi, ki se uporabljajo pri sistemih za nadzorovano sproščanje, topne v alkoholu, je teoretično mogoče, da bi jemanje teh zdravil skupaj z alkoholom lahko povzročilo prehitro sproščanje zdravilne učinkovine. Ta pojav se imenuje prekomerno sproščanje in zaradi njega so lahko bolniki izpostavljeni tveganju zaradi velikih odmerkov opioida, kar lahko povzroči neželene učinke, na primer respiratorno depresijo (zmanjšanje dihanja).

Zato je Evropska komisija CHMP zaprosila, da izvede oceno razmerja med tveganji in koristmi teh zdravil s poudarkom na medsebojnem delovanju z alkoholom in da izda mnenje, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili po vsej EU ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo.

Katere podatke je pregledal CHMP?

CHMP je pregledal rezultate laboratorijskih študij, ki so preučevale način delovanja sistemov za nadzorovano sproščanje v primerih, kadar so postavljeni v raztopine z alkoholom. Pregledali so sedem različnih sistemov, ki so se uporabljali z morfinom, dva s hidromorfonom in štiri z oksikodonom. CHMP je rezultate teh študij uporabil za napoved, kaj bi se zgodilo, če bi se ta zdravila jemala skupaj z alkoholom. Nekaj informacij je bilo na voljo tudi iz študij pri prostovoljcih.

CHMP je upošteval tudi informacije iz študij, v katerih so preučevali navade pitja pri bolnikih s hudimi bolečinami. Te so vključevale bolnike z rakom v poznem stadiju.

Do kakšnih zaključkov je prišel CHMP?

CHMP je ugotovil, da se je pri približno polovici testiranih sistemov za nadzorovano sproščanje pokazalo majhno povečanje količine zdravilne učinkovine, ki se je sprostila ob umestitvi sistemov v alkoholno raztopino, vendar pa je bil ta učinek blag in bi imel le majhen vpliv na sproščanje zdravilne učinkovine.

Pri enem testiranem sistemu za nadzorovano sproščanje – kapsulah s prevleko iz polimetakrilat-trietilcitrata za nadzorovanje sproščanja morfina, ki se jemljejo enkrat na dan – pa se je pojavilo pomembno medsebojno delovanje z alkoholom. Ko so te kapsule položili v 20-odstotno raztopino alkohola, se je 80 % zdravilne učinkovine sprostilo v 15 minutah. To pomeni, da bi se naenkrat sprostil skoraj celodnevni odmerek morfina, če bi bolnik kapsulo vzel z večjo količino močne alkoholne pijače, na primer viskijem ali vodko.

CHMP je ugotovil, da je uporaba tega zdravila v kombinaciji z alkoholom že kontraindicirana. Vendar pa so študije, v katerih so preučevali navade pitja pri bolnikih s hudo bolečino, pokazale, da veliko bolnikov pri zdravljenju z močnimi opiodi pije alkohol.

Zato je CHMP sklenil, da so opiodi s prirejenim sproščanjem, pri katerih se uporablja sistem za nadzorovano sproščanje s polimetakrilat-trietilcitratom, zelo občutljivi na alkohol in da obstaja tveganje prekomernega sproščanja, če bolniki ob jemanju teh opiodov pijejo alkohol. Zato je Odbor priporočil, da se dovoljenja za promet s temi zdravili začasno umaknejo, dokler družbe, ki ta zdravila proizvajajo, ne spremenijo njihovih formulacij, tako da bodo stabilnejša v alkoholu.

Za vsa druga zdravila v tej skupini je Odbor sklenil, da njihove koristi še vedno odtehtajo z njimi povezana tveganja in zato priporočil, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo. Vendar pa je CHMP tudi menil, da lahko vsa zdravila v tem razredu medsebojno delujejo z alkoholom, na primer povečajo pomirjevalni učinek opioidov. Odbor je zato priporočil, da se opozorila o tem medsebojnem delovanju dosledno navedejo v informacijah za zdravnike in bolnike za vsa peroralna opioidna zdravila III. stopnje po lestvici SZO.

CHMP je po ponovnem pregledu mnenja potrdil navedene zaključke. Vse spremembe v informacijah za zdravnike in bolnike so na voljo [tukaj](#).

Kakšna so priporočila za bolnike in zdravnike, ki predpisujejo zdravila?

- Zdravniki, ki predpisujejo opioide s prirejenim sproščanjem, in njihovi bolniki se morajo zavedati možnega medsebojnega delovanja teh zdravil z alkoholom. Upoštevati morajo omejitve in opozorila za zdravila, ki jih uporabljajo.
- Zdravnike, ki predpisujejo zdravila, je treba opomniti, da je v vsaki državi članici na voljo veliko število opioidov s prirejenim sproščanjem. Upoštevati morajo, da je treba pri bolnikih, ki trenutno jemljejo opioide, ki vsebujejo sistem za nadzorovano sproščanje s polimetakrilat-trietilcitratom, v obdobju začasnega umika dovoljenja za promet te opioide zamenjati z nadomestnimi zdravili.
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 20. aprila 2011.