



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kérdések és válaszok a módosított hatóanyag-leadású szájon át szedendő, a WHO szerinti fájdalomkezelés III. lépcsőjében alkalmazott opioid gyógyszerek felülvizsgálatáról

A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárás kimenetele

Az Európai Gyógyszerügynökség elvégezte a módosított hatóanyag-leadású, szájon át szedendő, a WHO szerinti fájdalomkezelés III. lépcsőjében alkalmazott opioid gyógyszerek biztonságosságának és hatásosságának felülvizsgálatát. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) megállapította, hogy e gyógyszerek többségének előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat, de egységesíteni kell a gyógyszerosztállyal kapcsolatos azon figyelmeztetéseket, amelyek e gyógyszerek alkoholfogyasztással egyidejűleg történő alkalmazására vonatkoznak.

Ugyanakkor a bizottság arra a megállapításra jutott, hogy a „polimetakrilát-trietilcitrát szabályozott hatóanyag-leadású rendszert” tartalmazó, módosított hatóanyag-leadású gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét fel kell függeszteni. A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztése mindaddig érvényben marad, amíg a vállalatok nem fejlesztenek ki új összetételű változatot e gyógyszerekből azért, hogy azok stabilabbak legyenek alkoholban. Az ismételt vizsgálatot követően a bizottság 2010. november 18-án megerősítette ezeket az ajánlásokat.

Milyen típusú gyógyszerek a szájon át szedendő, módosított hatóanyag-leadású, a WHO szerinti fájdalomkezelés III. lépcsőjében alkalmazott készítmények?

Az orális, a WHO szerinti fájdalomkezelés III. lépcsőjében alkalmazott opioid gyógyszerek erős, szájon át szedendő fájdalomcsillapítók, és olyan intenzív fájdalom kezelésére szolgálnak, amelyet nem lehet kielégítően kontrollálni más gyógyszerekkel. Ide tartozik a morfin és más rokon gyógyszerek, mint például az oxikodon és a hidromorfon, amelyek mindegyike úgy hat, hogy az agyban és a gerincvelőben található receptorokhoz kötődve megelőzi a fájdalomérzet kialakulását. Ezeket a „WHO szerinti III. lépcsőbe” tartozó gyógyszereknek nevezik, mivel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által meghatározott háromlépcsős fájdalomcsillapító kezelés legmagasabb lépcsőfokán foglalnak helyet.



Ez a lépcsős elv ajánlásokat tesz arra vonatkozóan, hogy a növekvő hatásereőségű fájdalomcsillapítókat milyen sorrendben kell alkalmazni a beteg fájdalmának kontrollálása érdekében.¹

E gyógyszerek „módosított hatóanyag-leadású” formáiból csak lassan, gyakran több órán keresztül szabadul fel a hatóanyag. Ennek eredményeképpen naponta kevesebbszer kell bevenni az adott a gyógyszert. A módosított hatóanyag-leadású tabletták és kapszulák úgy készülnek, hogy a hatóanyagot kombinálják olyan más anyagokkal, amelyek csak lassan bomlanak le a szervezetben, vagy korlátozzák a hatóanyag felszabadulását, úgymint a cellulóz alapú anyagok és polimerek. Ezek „kontrollált hatóanyag-leadású rendszerként” ismertek.

Több mint 500 olyan különféle gyógyszer tartozik a WHO szerinti III. lépcsőfok gyógyszerei közé, amelyek engedéllyel rendelkeznek az Európai Unió (EU) tagállamaiban.

Miért végezték el e gyógyszerek felülvizsgálatát?

A gyógyszerek felülvizsgálatát azért végezték el, mert aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy e gyógyszerek esetében az alkohol befolyásolhatja a hatóanyag felszabadulásának módját a szervezetben. Mivel a kontrollált hatóanyag-leadású rendszerekben alkalmazott egyes vegyi anyagok alkoholban oldódnak, e gyógyszerek alkoholfogyasztással egyidejűleg történő szedése esetén megvan annak az elméleti lehetősége, hogy a hatóanyag túl gyorsan szabadul fel. Ezt „dózisdömpingnek” nevezik, és ez a beteget a morfin nagy adagjaival szembeni expozíció kockázatának teheti ki, ami olyan mellékhatásokhoz vezethet, mint a légzés gátlása (légzésdepresszió).

Ezért az Európai Bizottság arra kérte fel a CHMP-t, hogy végezze el e gyógyszerek előny-kockázat profiljának értékelését, különös tekintettel az alkohollal való kölcsönhatásra, majd adjon véleményt arról, hogy a forgalomba hozatali engedélyek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség az EU-ban.

Milyen adatok felülvizsgálatát végezte el a CHMP?

A CHMP felülvizsgálta azon laboratóriumi vizsgálatok eredményeit, amelyek azt értékelték, hogy miképpen viselkednek a kontrollált hatóanyag-leadású rendszerek, ha alkoholt tartalmazó oldatba helyezik őket. A morfin tartalmazó rendszerek közül hét különbözőt, a hidromorfont tartalmazók közül kétfélét, és az oxikodont tartalmazó rendszerek közül négyfélét vizsgáltak meg. A CHMP ezen vizsgálatok eredményeit alkalmazta annak előrejelzésére, hogy mi történne, ha ezeket a gyógyszereket alkohollal egyidejűleg vennék be. Valamennyi információ rendelkezésre állt emberi önkéntesekkel végzett vizsgálatokból is.

A CHMP olyan vizsgálatokból származó eredményeket is figyelembe vett, amelyek súlyos fájdalommal élő betegek ivási szokásait tárta fel. Ezekben voltak késői stádiumban lévő rákbetegek is.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a kontrollált hatóanyag-leadású rendszerek mintegy felének esetében enyhén növekedett a hatóanyag felszabadulása, ha azokat alkoholos oldatba helyezték, de ez a hatás gyenge volt, és csak elhanyagolható mértékben befolyásolta a hatóanyag felszabadulását.

Ugyanakkor az egyik vizsgált, kontrollált hatóanyag-leadású rendszer esetében – olyan napi egyszeri alkalommal szedendő kapszula, amelyben a morfin felszabadulásának szabályozására polimetakrilát-

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

trietilcitrát bevonatot alkalmaznak – az alkohollal kapcsolatban jelentős kölcsönhatás lépett fel. Ha ezeket a kapszulákat 20%-os alkohololdatba helyezték, akkor a hatóanyag 80%-a 15 percen belül felszabadult. Ez azt jelenti, hogy majdnem egy teljes napi morfinadag szabadulna fel, ha a beteg valamilyen nagy adag, meglehetősen erős alkohollal, mint például whiskyvel vagy vodkával venné be a kapszulát.

A CHMP megjegyezte, hogy e gyógyszer alkohollal egyidejűleg történő alkalmazása már eleve ellenjavallt. Ugyanakkor a súlyos fájdalommal élő betegek ivási szokásait feltáró vizsgálat azt mutatta, hogy sok beteg fogyaszt alkoholt az erős opioidokkal végzett kezelés ideje alatt.

Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a polimetakrilát-trietilcitrát kontrollált hatóanyag-leadású rendszert alkalmazó, módosított hatóanyag-leadású opioid készítmények nagyon érzékenyek az alkoholra, így a gyógyszer bevitelével egyidejűleg alkoholt fogyasztó betegek esetében fennáll a dózisdömping kockázata. Ennek megfelelően a bizottság javasolta, hogy e gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét függesszék fel mindaddig, amíg az e gyógyszereket előállító vállalatok nem fejlesztenek ki olyan összetételű készítményeket, amelyek stabilabbak alkoholban.

Az ebbe az osztályba tartozó összes többi gyógyszer esetében a bizottság arra a megállapításra jutott, hogy az előnyök továbbra is meghaladják a kockázatokat, ezért javasolta e gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartását. Ugyanakkor a CHMP megjegyezte, hogy ezen osztály minden gyógyszere potenciálisan kölcsönhatásba léphet az alkohollal, ami fokozza az opioidok kábító hatását. Ennek megfelelően a bizottság ajánlotta, hogy a WHO szerinti III. lépcsőbe tartozó összes szájon át szedendő opioid készítmény esetében egységes figyelmeztetést helyezzenek el e kölcsönhatás vonatkozásában az orvosoknak és a betegeknek szóló információs anyagokban.

A CHMP a véleményének ismételt vizsgálatát követően megerősítette a fenti következtetéseket. Az orvosoknak és betegeknek szóló információt érintő változások összességének részletes leírása [itt](#) szerepel.

Milyen ajánlások léteznek a betegekre és a gyógyszert felíró orvosokra vonatkozóan?

- A módosított hatóanyag-leadású opioidokat felíró orvosoknak és betegeiknek tisztában kell lenniük e gyógyszerek és az alkohol között potenciálisan fennálló kölcsönhatással. Tudomásul kell venniük az általuk alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos korlátozásokat és figyelmeztetéseket.
- A gyógyszerek felíróit emlékeztetik arra, hogy valamennyi tagállamban nagyszámú módosított hatóanyag-leadású opioid készítmény áll rendelkezésre. A polimetakrilát-trietilcitrát kontrollált hatóanyag-leadású rendszert tartalmazó opioid készítményt szedő betegek esetében meg kell fontolni más készítmények adását, amíg a felfüggesztés érvényben van.
- Amennyiben a betegeknek kérdéseik merülnének fel, forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz!

Az Európai Bizottság 2011. április 20-án adott ki határozatot.