



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Jautājumi un atbildes par pārskatīšanu attiecībā uz PVO III līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamām opioīdu pretsāpju zālēm

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras rezultāts

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi pārskatīšanu attiecībā uz PVO III līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamu opioīdu pretsāpju zāļu drošumu un efektivitāti. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka lietojot vairumu šo zāļu, pacienta ieguvumi joprojām atsvēr risku, bet visai klasei ir nepieciešami brīdinājumi par zāļu lietošanu kopā ar alkoholu.

Tomēr Komiteja secināja, ka reģistrācijas apliecību darbība ir jāaptur attiecībā uz „polimetakrilāta trietilcitrāta kontrolētu izdalīšanās sistēmu” saturošām ilgstošas darbības zālēm. Šī apturēšana būs spēkā, līdz šīs zāles ražotāji uzņemas mainīt formulu, lai tās sastāvs alkoholā būtu stabilāks. Pēc atkārtotas pārskatīšanas 2010. gada 18. novembrī Komiteja apstiprināja šos ieteikumus.

Kas ir PVO III līmeņa ilgstošas darbības iekšķīgi lietojamās pretsāpju zāles?

PVO III līmeņa iekšķīgi lietojamās opioīdu pretsāpju zāles ir spēcīgi pretsāpju līdzekļi, kurus pacients lieto iekšķīgi, un šīs zāles tiek izmantotas spēcīgu sāpju mazināšanai, ja sāpes netiek pietiekami mazinātas ar citām zālēm. Šo zāļu klāstā ietilpst morfijs un saistītās zāles — oksikodons un hidromorfons. Visas šīs zāles iedarbojas, piesaistoties smadzeņu un mugurkaula receptoriem, lai novērstu sāpes. Šie līdzekļi tiek saukti par „PVO III līmeņa” zālēm, jo Pasaules Veselības organizācijas sāpju mazināšanas trīspakāpju skalā šie līdzekļi atrodas visaugstākajā pakāpē. Ar šo skalu tiek sniegti ieteikumi par kārtību, kādā jālieto pieaugoša stipruma pretsāpju līdzekļi pacienta sāpju mazināšanai¹.

Šo zāļu „ilgstošas darbības” formās zāļu aktīvā viela izdalās pamazām, vairāku stundu laikā. Tādējādi tiek mazināts skaits, cik reižu pacientam katru dienu ir jāieņem zāles. Ilgstošas darbības tabletes un kapsulas tiek ražotas, aktīvo vielu kombinējot ar citām vielām, kas organismā noārdās lēni vai kavē aktīvās vielas izdalīšanos, piemēram, ar celulozes vielām un polimēriem. Tās tiek sauktas par „kontrolētas izdalīšanās sistēmām”.

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



PVO III līmeņa grupā ietilpst vairāk nekā 500 dažādu zāļu, kas ir reģistrētas Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs.

Kāpēc notika šo zāļu pārskatīšana?

Zāles tika pārskatītas pēc tam, kad bija saņemti ziņojumi, ka alkohols var ietekmēt veidu, kādā aktīvā viela izdalās organismā. Tā kā noteiktas kontrolētās izdalīšanās sistēmās lietotās ķīmikālijas alkoholā izšķīst, pastāv teorētiska iespēja, ka, ieņemot zāles kopā ar alkoholu, aktīvā viela var izdalīties pārāk strauji. Šī parādība tiek saukta par strauju devas darbību, un tādējādi pacientiem pastāv pārliekas opioīdu pretsāpju zāļu devas uzņemšanas risks, kas var izraisīt nevēlamas blakusparādības, piemēram, respiratoro depresiju (elpošanas traucējumus).

Šī iemesla dēļ Eiropas Komisija palūdza *CHMP* novērtēt šo zāļu ieguvumu un riska attiecību, pievēršot uzmanību to mijiedarbībai ar alkoholu, un sniegt atzinumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības ES ir jāsauglabā, jāmaina, jāpārtrauc vai jāatsauc.

Kādus datus *CHMP* vērtēja?

CHMP pārskatīja laboratorijas pētījumu rezultātus, pētot veidu, kā reaģē kontrolētas izdalīšanās sistēmas, ja tās ievieto alkoholu saturošos šķidrums. Komiteja apskatīja septiņas dažādas sistēmas, kas tiek izmantotas ar morfiju, divas sistēmas, kas tiek izmantotas ar hidromorfonu, un četras, kas tiek izmantotas ar oksikodonu. *CHMP* izmantoja šo pētījumu rezultātus, lai prognozētu, kas notiks, ja šīs zāles ieņems kopā ar alkoholu. Bija pieejama arī noteikta informācija par pētījumiem, kuros bija iesaistīti brīvprātīgie.

CHMP ņēma vērā arī informāciju no pētījumiem, kuros apskatīti alkohola lietošanas paradumi pacientiem, kas cieš no spēcīgām sāpēm. Šajā klāstā ietilpa arī vēlinas vēža stadijas pacienti.

Kādi ir *CHMP* secinājumi?

CHMP secināja, ka aptuveni pusei pārbaudīto kontrolētas izdalīšanās sistēmu bija novērojams neliels aktīvās vielas izdalītā apjoma pieaugums, ja sistēmas ievietoja alkoholu saturošā šķidrumā, bet šī iedarbība bija neliela, un tās efekts uz aktīvās vielas izdalīšanos būtu mazs.

Tomēr vienai no pārbaudītajām kontrolētas izdalīšanās sistēmām — vienreiz katru dienu dzeramajām kapsulām, kur morfija izdalīšanās kontrolei tiek izmantots polimetakrilāta trietilcitrāta pārklājums — bija novērojama būtiska mijiedarbība ar alkoholu. Ja šīs kapsulas ievieto 20% alkohola šķidrumā, 15 minūšu laikā izdalās 80% aktīvās vielas. Tas nozīmē — ja pacients kapsulu ieņem ar lielu glāzi stiprā alkohola, piemēram, viskija vai degvīna, reizē izdalās gandrīz visa morfija dienas deva.

CHMP norādīja, ka šo zāļu lietošana kopā ar alkoholu jau ir kontrindicēta. Tomēr pētījumos, kuros noskaidroja pacientu alkohola lietošanas paradumus, pacientiem ciešot no stiprām sāpēm, varēja konstatēt, ka daudzi pacienti spēcīgu opioīdu pretsāpju zāļu terapijas laikā lieto alkoholu.

Šī iemesla dēļ *CHMP* secināja, ka ilgstošas darbības opioīdu pretsāpju līdzekļi, kuros tiek izmantota polimetakrilāta trietilcitrāta kontrolēta izdalīšanās sistēma, ir ļoti jutīgi pret alkoholu un, ja pacienti zāļu lietošanas laikā lieto alkoholu, pastāv straujas devas darbības risks. Tāpēc Komiteja ieteica šo zāļu reģistrācijas apliecības apturēt, līdz zāles ražošie uzņēmumi būs mainījuši to formulu, lai zāles alkoholā kļūtu stabilākas.

Attiecībā uz visām pārējām šīs klases zālēm Komiteja nolēma, ka to ieguvumi joprojām atsvēr zāļu risku, tāpēc ieteica saglabāt to reģistrācijas apliecības. Tomēr *CHMP* norādīja, ka visas šīs klases zāles potenciāli var mijiedarboties ar alkoholu, piemēram, palielinot opioīdu pretsāpju līdzekļu nomierinošo

iedarbību. Šī iemesla dēļ Komiteja ieteica brīdinājumus par šo mijiedarbību saskaņoti iekļaut visu PVO III līmeņa iekšķīgi lietojamo opioīdu zāļu informācijā ārstu un pacientu izziņai.

Pēc atkārtotas sava atzinuma pārskatīšanas *CHMP* apstiprināja iepriekš minētos secinājumus. Pilnas informācijas izmaiņas ārstu un pacientu uzziņai ir sīkāk aprakstītas [šeit](#).

Kādi ir ieteikumi pacientiem un ārstiem?

- Ārstiem, kas paraksta ilgstošas darbības opioīdu pretsāpju zāles, un to pacientiem ir jābūt informētiem par zāļu un alkohola iespējamo mijiedarbību. Viņiem jāņem vērā lietoto zāļu ierobežojumi un brīdinājumi.
- Ārstiem tiek atgādināts, ka katrā dalībvalstī ir pieejams plašs ilgstošas darbības opioīdu pretsāpju zāļu klāsts. Kamēr ir spēkā reģistrācijas apliecības darbības apturēšana, viņiem ir jāapsver iespēja parakstīt citas zāles pacientiem, kas pašlaik lieto polimetakrilāta trietilcitrāta kontrolētas izdalīšanās sistēmas saturošus opioīdu pretsāpju līdzekļus.
- Pacientiem, kuriem rodas jebkādi jautājumi, jākonsultējas ar savu ārstu vai farmaceitu.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2011. gada 20. aprīlī.