



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Pytania i odpowiedzi dotyczące oceny leków opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO.

Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami

Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leków opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że w przypadku większości tych leków korzyści wynikające z ich stosowania nadal przewyższają ryzyko, ale dla całej klasy leków należy wprowadzić jednakowe ostrzeżenie dotyczące ich stosowania jednocześnie z alkoholem.

Jednak w przypadku leków o zmodyfikowanym uwalnianiu, w których system kontrolowanego uwalniania stanowi powłoka z polimetakrylanu i trietylocytrynianu, Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Zawieszenia będą obowiązywać do czasu, aż wytwórcy leków przekształcą je w sposób zapewniający większą stabilność w alkoholu. Po przeprowadzeniu ponownej oceny w dniu 18 listopada 2010 r. Komitet potwierdził te zalecenia.

Co to są doustne leki o zmodyfikowanym uwalnianiu z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO?

Doustne leki opioidowe z III stopnia drabiny analgetycznej WHO są silnymi lekami przeciwbólowymi przyjmowanymi doustnie, stosowanymi w leczeniu silnego bólu, którego nie można opanować w dostatecznym stopniu za pomocą innych leków. Należy do nich morfina i jej pochodne – oksykodon i hydromorfon. Wszystkie te leki wywierają działanie przeciwbólowe poprzez wiązanie się z receptorami w mózgu i rdzeniu kręgowym. Leki te są nazywane lekami z III stopnia drabiny według WHO, ponieważ stanowią najwyższy stopień trzystopniowej „drabiny” dotyczącej łagodzenia bólu opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia. Drabina analgetyczna określa zalecenia dotyczące kolejności włączania leków przeciwbólowych o wzrastającej mocy w celu opanowania bólu u pacjentów¹.

Postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu tych leków uwalniają substancję czynną powoli, często przez wiele godzin. To zmniejsza liczbę dziennych dawek leku, które pacjent musi zażyć. Tabletki i kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu są wytwarzane poprzez połączenie substancji czynnej z innymi

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



substancjami, które ulegają wolnemu rozpadowi w organizmie lub ograniczają uwalnianie substancji czynnej, np. substancje oparte na celulozie i polimery. Są to tak zwane systemy kontrolowanego uwalniania.

W państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE) zatwierdzonych jest ponad 500 różnych leków należących do grupy leków z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO.

Dlaczego dokonano ponownej oceny tych leków?

Leki te zostały ponownie ocenione z powodu zastrzeżeń, że alkohol może wywierać wpływ na sposób uwalniania substancji czynnej w organizmie. Ponieważ niektóre związki chemiczne stosowane w systemach kontrolowanego uwalniania rozpuszczają się w alkoholu, istnieje teoretyczna możliwość, że przyjmowanie tych leków jednocześnie z alkoholem może doprowadzić do zbyt szybkiego uwolnienia substancji czynnej. Jest to tzw. „uderzeniowe uwolnienie dawki”, które może stwarzać zagrożenie z powodu ekspozycji na wysokie dawki opioidu, co prowadzi do działań niepożądanych takich jak depresja ośrodka oddechowego (hamowanie oddychania).

W związku z tym Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o przeprowadzenie oceny stosunku korzyści do ryzyka tych leków ze skupieniem się na interakcji z alkoholem i o wydanie opinii dotyczącej zasadności utrzymania, zmiany, zawieszenia lub wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na obszarze UE.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

CHMP ocenił wyniki badań laboratoryjnych, w których przyjrano się działaniu systemów kontrolowanego uwalniania po umieszczeniu w roztworach zawierających alkohol. Oceniono siedem różnych systemów stosowanych z morfiną, dwa systemy stosowane z hydromorfonem i cztery systemy stosowane z oksykodonem. CHMP wykorzystał wyniki tych badań do ustalenia, co mogłoby się zdarzyć po przyjęciu tych leków jednocześnie z alkoholem. Pewne informacje pochodziły także z badań przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników.

CHMP wziął także pod uwagę dane z badań dotyczących nawyków picia alkoholu u pacjentów z silnym bólem. Byli to pacjenci w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.

Jakie są wnioski CHMP?

CHMP uznał, że w przypadku około połowy ocenionych systemów kontrolowanego uwalniania wykazano niewielki wzrost stężenia substancji czynnej po umieszczeniu w roztworze alkoholu, ale efekt ten był słaby i mógł mieć tylko nieznaczny wpływ na uwalnianie substancji czynnej.

Jednak w przypadku jednego z ocenianych systemów kontrolowanego uwalniania, w którym mechanizmem kontrolującym uwalnianie morfiny jest powłoka z polimetakrylanu i trietylocytrynianu, zachodzi istotna interakcja z alkoholem. Po umieszczeniu tych kapsułek w 20-procentowym roztworze alkoholu w ciągu 15 minut doszło do uwolnienia 80% substancji czynnej. Oznacza to, że gdyby pacjent przyjął kapsułkę z dużą porcją czystego silnego alkoholu, takiego jak whisky lub wódka, natychmiast zostałaby uwolniona prawie całodobowa dawka morfiny.

CHMP zwrócił uwagę na istniejące już przeciwwskazanie do stosowania tego leku jednocześnie z alkoholem. Jednak badania, w których oceniono zachowania dotyczące picia alkoholu przez pacjentów z silnym bólem wskazują, że wielu pacjentów pije alkohol podczas leczenia silnymi opioidami.

CHMP uznał zatem, że opioidy o zmodyfikowanym uwalnianiu, w których stosowany jest system kontrolowanego uwalniania z polimetakrylanu i trietylocytrynianu, są wysoko wrażliwe na alkohol

i istnieje w związku z tym ryzyko uderzeniowego uwolnienia dawki, jeśli pacjent wypije alkohol w czasie ich stosowania. Dlatego Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie tych leków do obrotu do czasu, aż wytwórcy przekształcą je w sposób zapewniający większą stabilność w alkoholu.

W odniesieniu do wszystkich pozostałych leków z tej grupy Komitet uznał, że korzyści wynikające z ich stosowania nadal przewyższają ryzyko i zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. CHMP zwrócił jednak uwagę, że wszystkie leki z tej grupy mogą potencjalnie wchodzić w interakcje z alkoholem, wywołując zwiększenie sedatywnego działania opioidów. Dlatego Komitet zalecił wprowadzenie jednakowego ostrzeżenia dotyczącego tej interakcji w informacji dla lekarzy i pacjentów w przypadku całej grupy leków opioidowych z III stopnia drabiny analgetycznej według WHO.

Po ponownej ocenie opinii CHMP potwierdził powyższe wnioski. Szczegółowy wykaz wszystkich zmian w informacji dla lekarzy i pacjentów znajduje się [tutaj](#).

Jakie są zalecenia dla pacjentów i lekarzy przepisujących lek?

- Lekarze przepisujący opioidy o zmodyfikowanym uwalnianiu i pacjenci powinni mieć świadomość istnienia możliwej interakcji pomiędzy tymi lekami i alkoholem. Powinni oni zwrócić uwagę na ograniczenia i ostrzeżenia dotyczące leków, które stosują.
- Lekarzom przepisującym lek przypomina się, że w każdym państwie członkowskim dostępnych jest wiele opioidów o zmodyfikowanym uwalnianiu. W okresie obowiązywania zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu u pacjentów stosujących obecnie opioidy zawierające system kontrolowanego uwalniania z polimetakrylanu i trietylocytrynianu należy rozważyć zmianę leku.
- W przypadku jakichkolwiek pytań pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 20 kwietnia 2011 r.