

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка за метадоновите продукти за перорално приложение, съдържащи повидон

Метадонът е синтетичен опиоид. Използва се при лечение на умерено тежка до тежка болка и също като поддържаща/заместителна терапия при лечение на опиоидна зависимост. Лечението с метадон трябва да бъде прилагано в контекста на по-широка рехабилитационна програма – опиоидна заместителна терапия (OST).

На 2 април 2014 г. Норвежката агенция по лекарствата, NOMA, започва сезиране по член 107i от Директива 2001/83/ЕО относно метадоновите лекарства за перорално приложение, съдържащи повидон, като изисква от PRAC да преразгледа съотношението полза/риск на всички перорални метадонови лекарства, съдържащи поливинилпиролidon (*polyvinylpyrrolidone*) (по-известен като повидон или PVP), разрешени за употреба в ЕС, и да даде препоръка на Координационната група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) относно мерките, необходими за гарантиране на безопасната и ефективна употреба, и относно това, дали разрешението за употреба за тези продукти трябва да бъде продължено, променено, спряно или оттеглено. Преразглеждането на пероралните метадонови лекарства, съдържащи повидон, започва на 10 април 2014 г. съгласно член 107i от Директива 2001/83/ЕО. То е последвано от решението на NOMA за спиране в Норвегия само на метадоновия перорален разтвор, съдържащ повидон, предлаган на националния пазар, въз основа на съобщенията за сериозни нежелани събития при лица, които в миналото са злоупотребявали или понастоящем злоупотребяват с наркотични вещества.

Повидон е помощно вещество, налично в множество различни молекулни размери, от K12 (ниско молекулно тегло (Mw), средно Mw ~ 2000) до K90 (високо Mw, средно Mw 1 100 000). Използва се основно в перорални разтвори (K90) като повишаващо вискозитета средство или като свързващо средство (напр. K25, K30) в таблетки.

Настоящата процедура признава ефикасността на метадона при OST. Общата ефективност на поддържащото лечение с метадон е установена в литературата и е разгледана в няколко статии. Поддържащата терапия с гъвкави дози метадон има по-голяма клинична ефективност в сравнение с всички останали лекарствени терапии при лица, зависими от опиоиди.

Метадонов перорален разтвор, съдържащ повидон с високо молекулно тегло (K90)

PRAC разглежда всички налични данни, по-конкретно по отношение на рисковете, свързани със злоупотреба при инжектиране на метадонови продукти за перорална употреба, съдържащи повидон. Преразглеждането взема предвид 15 случаи на сериозни нежелани реакции, съобщени в Норвегия. Случаите касаят лица, които в миналото са злоупотребявали или понастоящем злоупотребяват с инжекционни наркотици, на възраст от 24 до 53 години. Съобщени са четиринадесет (14) случаи на бъбречна недостатъчност. При всички случаи оцветяването на биологичните проби подкрепя заключението, че повидон се натрупва в засегнатите органи. Представени са шест бъбречни биопсии, като всичките демонстрират отлагания на повидон в тубулоинтерстициалната област. За другите осем случаи липсват бъбречни биопсии, но отлагания на повидон са открити в биопсии от други тъкани. За пет пациенти е съобщено разрушаване на костите и/или засягане на костния мозък (включително анемия), като резултатите от биопсиите показват натрупване на повидон в костния мозък. За един от петте пациенти биопсията на костния мозък показва характеристика на хистиоцитна инфилтрация, възлизаща на около 90%, за отлагане на повидон, като само около 5% от костния мозък е наличен за еритропоеза.

Наблюдавани са патологични фрактури при двама от петте пациенти с отлагания на повидон също в костната тъкан.

PRAC отбелязва, че във всички 15 случая е съобщена „умишлена злоупотреба с лекарството“, „отлагане на продукта“ и „неподходящ път на въвеждане на лекарството“, както и че и регионалният център по лекарствена безопасност в Норвегия ги оценява като възможно или вероятно свързани с инжектирането на повидон. Повечето пациенти са включени понастоящем или са били включени в миналото в OST програми. За 12 от 15-те пациенти има налични данни, че им е бил предписан или че са използвали метадон (проба от урината или съобщено от пациента). За другите трима пациенти тази информация липсва. В девет случаи е посочена история на злоупотреба с наркотични вещества, които са били инжектирани, и в осем от тези девет случаи е съобщена история на инжектиране на метадон, предназначен за перорално приложение.

Наличните данни от научната литература предполагат, че връзката между отлаганията на повидон и бъбречното увреждане не е добре установена. Въпреки това причинната връзка между отлаганията на повидон и костномозъчната недостатъчност и фрактурата на костите е убедително демонстрирана, като механизмът на патологията, изглежда, е свързан с пространствената конкуренция между отлаганията и костния мозък (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

Разпределението и елиминирането на повидон при интравенозно въвеждане са добре изследвани и проучванията, използващи радиомаркиран повидон с различно молекулно тегло, демонстрират, че клирънсът на полимери след интравенозно въвеждане зависи от молекулното тегло. Като цяло е прието, че след парентерално въвеждане повидонът с ниско молекулно тегло ($M_w < 25\,000$) се екскретира лесно от бъбреците: гломерулите могат да екскретират в рамките на няколко дни цялото количество повидон с M_w равно на или по-ниско от 40 000. Нормалните гломерули при здрави пациенти са сравнително непроницаеми за повидон с $M_w > 70\,000$ (докато при лица с нефротична болест, пропускливостта за по-големи молекули нараства). Ретикулоендотелната система (RES) задържа молекули с $M_w > 110\,000$ (Ravin et al. 1952; Hulme and Hardwicke 1968). Поради това повидонът с високо молекулно тегло се натрупва, ако бъде инжектиран интравенозно, и в литературата е съобщено отлагане на повидон в органите и тъканите (по-конкретно в костния мозък и костната тъкан) след интравенозно въвеждане на значително количество, което води до „болест на натрупването на повидон“ (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

В контекста на преразглеждането на метадоновите продукти, съдържащи повидон, PRAC отбелязва, че повидон с високо молекулно тегло е наличен само в един метадонов перорален разтвор, където дозата е 2 mg/ml (съдържащ 11,7 mg/ml повидон с високо молекулно тегло, K90). Ако този перорален разтвор бъде инжектиран многократно, повидонът ще бъде перманентно задържан и ще се натрупа в органите и тъканите, водейки до потенциално сериозно увреждане. Освен това е отбелязано, че злоупотребата чрез инжектиране на метадонов продукт е присъщ риск за целевата популация с доказателства, които показват разпространение на инжектирането на метадон за перорално приложение сред лицата, инжекционно употребяващи наркотични вещества, вариращо от 5,0 до 79,5% (Winstock et al. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al 2005, Judson G et al. 2010, and Vlahov D et al. 2007), като се счита за вероятно данните да не се съобщават в непълна степен.

Въпреки че марката метадон не може да бъде потвърдена със сигурност, въз основа на наличността на продукта и модела на употреба в Западна Норвегия се подозира, че наблюдаваните сериозни нежелани реакции (напр. анемия и костномозъчно нарушение) са причинени от отлагане на повидон при лицата, злоупотребяващи с наркотични вещества, които злоупотребяват с метадонови перорални разтвори, съдържащи повидон K90.

Включването на повидон K90 в пероралните метадонови разтвори първоначално е предназначено да повиши вискозитета и да намали риска от злоупотреба чрез инжектиране. Въпреки това наличните данни не демонстрират ефективността на повидон при ограничаване на този риск. Информацията за продукта относно този метадонов перорален разтвор вече съдържа ясна препоръка, че той не трябва да бъде инжектиран. Допълнително са обмислени допълнителни предупреждения на етикета, но директната информация до пациентите поставя предизвикателство и съгласно специалистите има малка вероятност такива мерки допълнително да намалят риска от инжектиране. Също е обсъдено контролирано въвеждане на всяка доза, но последователното внедряване на това във всекидневната OST практика ще е трудно и ще доведе до сериозно неспазване на изискванията. По тази причина PRAC счита, че допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум не могат да ограничат известния риск от злоупотреба при популацията, за която е предназначен продуктът, и свързаните потенциални сериозни увреждания, причинени от инжектиране на повидон с високо молекулно тегло (K90).

Предвид съобщените сериозни нежелани реакции, включително засягане на костния мозък (напр. анемия) и патологични фрактури, както и потенциала за натрупване на повидон с високо Mw при инжектиране, в допълнение към признатата трудност за достатъчно ограничаване на известния риск от злоупотреба при целевата популация, PRAC заключава, че за метадоновия перорален разтвор, съдържащ повидон K90, ползите вече не надвишават рисковете. По тази причина PRAC препоръчва спиране на този продукт. За да бъде отменено спирането, продуктът трябва да бъде преформулиран по подходящ начин, като се вземе предвид потенциалът за злоупотреба с него.

Метадонови таблетки, съдържащи повидон с ниско Mw (K25 или K30)

Другите метадонови продукти, съдържащи повидон, засегнати от преразглеждането, са таблетки с повидон с ниско Mw (напр. K25, K30 и с по-ниска стойност), за който е известно, че се екскретира от бъбреците и следователно се очаква да не се задържа в тялото. Поради това тези продукти не се свързват с потенциала за увреждане на пероралните разтвори, съдържащи повидон с високо Mw.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск на тези продукти е благоприятно, при условие че в информацията за продукта бъдат внесени изменения, за да се хармонизира и подсили съобщението, че таблетките са предназначени само за перорално приложение и не трябва да бъдат инжектирани.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 107i от Директива 2001/83/ЕО за метадонови лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи повидон;
- PRAC разгледа всички налични данни от публикуваната литература, предклиничните и клинични проучвания и опита след разрешаването за употреба относно безопасността на метадоновите лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи повидон, отговорите, предоставени в писмен вид от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) и по време на устните обяснения, резултатите от заседанието на *ad-hoc* експертната консултативна група, както и подадените от заинтересованите страни данни, по-конкретно във връзка с рисковете, свързани със злоупотребата чрез инжектиране на продуктите, което е добре известен риск при целевата популация;

- PRAC взе предвид съобщенията за отделните случаи, включително случаи с летален изход, при лица, които понастоящем употребяват или са употребявали в миналото наркотични вещества по инжекционен път, и взе предвид сериозните нежелани реакции, характерът на които (включително костномозъчни нежелани реакции и патологични фрактури) съответства на натрупването на повидон, и отбеляза също така, че при биопсии е наблюдавано отлагане на повидон в органите и тъканите. В повечето случаи може да бъде потвърдено, че е предписан или използван метадон, като някои лица признават, че са инжектирали метадон за перорално приложение.
- Становището на PRAC е, че наличните предклинични и клинични данни предоставят данни, че при инжектиране е вероятно повидонът с високо молекулно тегло (>110 000) да се задържи перманентно в тялото, по-конкретно в костния мозък и костната тъкан. Това води до „болест на натрупването на повидон“, която може да причини сериозно увреждане. Има доказателства, че повидонът с по-ниско молекулно тегло (<25 000) се екскретира лесно, а повидонът с по-високо Mw не се екскретира (>110 000) или се екскретира частично (>70 000).

Метадонов перорален разтвор, съдържащ повидон с високо молекулно тегло (K90)

- PRAC отбеляза, че повидон с високо молекулно тегло е наличен само в един метадонов перорален разтвор в доза от 2 mg/ml. Разтворът съдържа повидон K90 със средно молекулно тегло 1 100 000. Повидонът с високо Mw (>110 000) не се екскретира чрез бъбреците и поради това се задържа в тялото при многократно инжектиране и може да доведе до сериозно увреждане;
- PRAC отбеляза, че рискът от злоупотреба чрез инжектиране на метадонови продукти за перорално приложение е добре известен при целевата популация, доказателства за което са налични в литературата;
- PRAC счита, че потенциалът за увреждания вероятно е свързан със злоупотребата с метадонови перорални разтвори, съдържащи повидон K90 с високо молекулно тегло;
- PRAC счита, че предложените мерки за свеждане на риска до минимум, състоящи се в актуализиране на информацията за продукта, не могат да ограничат известния риск от злоупотреба при популацията, за която е предназначен продуктът, както и свързаните потенциални сериозни увреждания, причинени от инжектиране на повидон с високо молекулно тегло (K90).
- Въз основа на наличните данни PRAC заключава, че съгласно член 116 от Директива 2001/83/EO съотношението полза/риск на метадоновите перорални разтвори, съдържащи K90, не е благоприятно;
- PRAC обмисли пропорционалния отговор на доказателствата за увреждания.

Като следствие съгласно разпоредбите на член 107j (3) от Директива 2001/83/EO, PRAC препоръчва спиране на разрешенията за употреба за метадонов перорален разтвор, съдържащ повидон с високо молекулно тегло (K90).

За да бъде отменено спирането, националните компетентни органи на държавите членки трябва да се уверят, че ПРУ са изпълнили следните условия:

ПРУ трябва да преформулират продукта по подходящ начин, като вземат предвид потенциала за злоупотреба с него.

Метадонови таблетки, съдържащи повидон с ниско Mw (K25 или K30)

- PRAC счита, че ако повидонът с ниско молекулно тегло (K25 или K30), съдържащ се в метадоновите таблетки, бъде инжектиран, се очаква той да бъде екскретиран лесно и да не се натрупа. Следователно той не е свързан с потенциала за увреждания на пероралните разтвори, съдържащи повидон с високо Mw.
- PRAC заключава, че съотношението полза/риск на тези продукти е благоприятно, при условие че в информацията за продукта бъдат внесени изменения, за да се хармонизира и подсили съобщението, че таблетките са предназначени само за перорално приложение и не трябва да бъдат инжектирани.

Като следствие съгласно разпоредбите на член 107j (3) от Директива 2001/83/ЕО, PRAC препоръчва промяна на разрешенията за употреба за метадоновите таблетки, съдържащи повидон с ниско молекулно тегло (K25 или K30).

Споразумение на CMDh

След обмисляне на препоръките на PRAC от 23 юли 2014 г. съгласно член 107k(1) и (2) от Директива 2001/83/ЕО, CMDh постигна споразумение за спиране на разрешенията за употреба за метадонов перорален разтвор, съдържащ повидон с високо молекулно тегло (K90). Условието за отмяна на спирането на тези разрешения за употреба е изложено в Приложение IV.

Освен това CMDh постигна споразумение относно промяната на условията на разрешенията за употреба за метадонови таблетки, съдържащи повидон с ниско молекулно тегло (K25 или K30), във връзка с което измененията, подлежащи на внасяне в кратката характеристика на продукта и листовката, са изложени в Приложение III.

Графикът за изпълнение на споразумението е изложен в Приложение V.