

Member State (in EEA)	Marketing authorisation holder	Product name	INN	Strength	Pharmaceutical form	Route of administration
Romania	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4 Târgu-Mureş 540390 România	METADON BIOEEL	methadone	5 mg	Tabletti	Suun kautta
Romania	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4 Târgu-Mureş 540390 România	METADON BIOEEL	methadone	20 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	LABORATORIO Dr. ESTEVE, S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 08041 Barcelona Spain	METASEDIN 5 mg comprimidos	methadone hydrochloride	5 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Abcur AB Box 1452 251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	5 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Abcur AB Box 1452 251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	20 mg	Tabletti	Suun kautta

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee suun kautta käytettäväksi tarkoitettuja povidonia sisältäviä metadonivalmisteita

Metadoni on synteettinen opioidi. Metadonia käytetään keskivaikean tai vaikean kivun hoidossa. Sitä käytetään myös ylläpito-/korvauslääkityksenä opioidiriippuvuuden hoidossa. Metadonilla annettavan hoidon tulee olla osa laajempaa kuntoutusohjelmaa, opioidikorvaushoitoa.

Norjan lääkevirasto (NOMA) aloitti 2. huhtikuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen lausuntomenettelyn suun kautta käytettäväksi tarkoitettuista povidonia sisältävistä metadonivalmisteista. Norja pyysi lääketurvatoiminnan riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan kaikkien polyvinyylipyrrolidonia (tunnetaan paremmin nimellä povidoni tai PVP) sisältävien, suun kautta käytettäväksi tarkoitettujen ja EU:ssa hyväksytyjen metadonilääkkeiden hyöty-riskisuhteen ja antamaan suosituksen ihmislääkkeiden tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh) toimenpiteistä, jotka ovat mahdollisesti tarpeen valmisteiden turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi, ja siitä, tulisiko näiden valmisteiden myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan. Suun kautta käytettävien povidonia sisältävien metadonilääkkeiden arviointi aloitettiin 10. huhtikuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan nojalla. Se perustui NOMAn päätökseen peruuttaa ainoan kansallisilla markkinoilla olevan metadonia ja povidonia sisältävän oraaliuoksen myyntilupa väliaikaisesti, koska Norjassa oli raportoitu vakavia haittatapahtumia entisten tai nykyisten huumeiden väärinkäyttäjien keskuudesta.

Povidoni on apuaine, jota on saatavana molekyylipainoissa K12:sta (pieni molekyylipaino (Mw), keskimääräinen molekyylipaino ~ 2 000), K90:een (suuri molekyylipaino, keskimääräinen molekyylipaino 1 000 000). Sitä käytetään pääasiassa oraaliuoksissa (K90) viskositeettia lisäävänä aineena tai tableteissa (esimerkiksi K25, K30) sidosaineena.

Metadonin tehoa opioidikorvaushoidossa pidettiin tässä lausuntomenettelyssä osoitettuna. Metadoniylläpito-hoidon kokonaistehokkuus on osoitettu kirjallisuudessa, ja sitä on arvioitu monissa artikkeleissa. Joustava-annoksinen metadoniylläpitohoito on kliinisesti tehokkaampi kuin lääkkeetön hoito opioidiriippuvaisten käyttäjien keskuudessa.

Metadonioraaliuosis, joka sisältää suurimolekyylipainoista povidonia (K90)

PRAC arvioi kaikki saatavissa olevat tiedot turvallisuudesta, etenkin niiden riskien osalta, jotka liittyivät suun kautta käytettäväksi tarkoitettujen, povidonia sisältävien metadonivalmisteiden väärinkäyttöön injektoimalla. Arvioinnissa otettiin huomioon ne 15 tapausta, joista oli ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia Norjassa. Tapaukset liittyivät entisiin tai nykyisiin suonensisäisten huumeiden väärinkäyttäjiin, jotka olivat iältään 24–53-vuotiaita. Neljässätoista tapauksessa ilmoitettiin munuaisten vajaatoiminnasta. Kaikissa tapauksissa biologisten näytteiden värjäminen tuki päätelmää, jonka mukaan povidonia kertyi tiettyihin elimiin. Kuuden munuaisbiopsian tulokset esiteltiin, ja ne kaikki osoittivat, että tubulointerstitiaalialueella oli povidonikertymiä. Kahdeksassa muussa tapauksessa munuaisbiopsioita ei ollut tehty, mutta povidonijäämiä oli havaittu muista kudoksista otetuissa biopsioissa. Viideltä potilaalta ilmoitettiin luukudoksen tuhoutumista ja/tai luuydinsairautta (anemia mukaan luettuna), ja biopsialöydökset osoittivat, että luuytimeen oli kertynyt povidonia. Viidestä potilaasta yhden luuydinbiopsiasta kävi ilmi, että povidonikertymässä oli noin 90 prosentin histiosyytti-infiltraatio, ja vain noin viisi prosenttia luuytimeestä oli vapaana erytropoiesia varten. Pahanlaatuisia murtumia havaittiin kahdella viidestä potilaasta, joilla povidonikertymiä oli myös luukudoksessa.

PRAC totesi, että kaikissa 15 tapauksessa oli ilmoitettu "tahallisesta lääkkeiden väärinkäytöstä", "valmistekertymästä" ja "epäasianmukaisen antoreitin kautta otetusta lääkkeestä", ja Norjan alueellinen lääketurvakeskus arvioi, että nämä haittatapahtumat mahdollisesti tai todennäköisesti liittyivät povidonin injektioimiseen. Suurin osa potilaista oli tällä hetkellä tai oli ollut aiemmin mukana opioidikorvaushoito-ohjelmissa. Todisteita siitä, että potilaille oli määrätty tai että he olivat käyttäneet metadonia (virtsanäyte tai potilaan oma ilmoitus), oli saatavilla 12 potilaasta, joita oli kaikkiaan 15. Kolmen muun potilaan osalta tämä tieto puuttui. Yhdeksässä tapauksessa todettiin huumeiden väärinkäyttöhistoria, johon liittyi suonensisäisten aineiden käyttö, ja näistä yhdeksästä tapauksesta kahdeksassa ilmoitettiin, että potilaat olivat käyttäneet suun kautta käytettäväksi tarkoitettua metadonia suonensisäisesti.

Tieteellisestä kirjallisuudesta saatavat tiedot osoittavat, ettei povidonikertymien ja munuaisten vajaatoiminnan välistä yhteyttä ei ole selvitetty tarkasti. Povidonikertymien sekä luuytimen vajaatoiminnan ja luunmurtumien välinen syy-yhteys on kuitenkin osoitettu riittävästi, ja patofysiologian mekanismi vaikuttaa liittyvän kertymien ja luuytimen väliseen kilpailuun tilasta (Kepes ja muut 1993; Kuo ja muut 1997; Dunn ja muut 1998; Huang ja muut 2012).

Laskimonsisäisesti annetun povidonin jakautumista ja eliminaatiota on tutkittu paljon, ja tutkimukset, joissa on käytetty radioaktiivisesti leimattua ja molekyyllipainoltaan vaihtelevaa povidonia, ovat osoittaneet, että molekyyllipaino vaikuttaa polymeerien puhdistumaan laskimonsisäisen annon jälkeen. Parenteraalisen annon jälkeen pidetään yleisesti hyväksyttynä tietona, että povidoni, jonka molekyyllipaino on pieni ($M_w < 25\,000$), erittyy munuaisten kautta nopeasti: Glomerulus voi erittää muutaman päivän kuluessa kaiken povidonin, jonka molekyyllipaino on $40\,000$ tai vähemmän; terveiden ihmisten normaali glomerulus on suhteellisen läpäisemätön povidonille, jonka molekyyllipaino on $> 70\,000$ (munuaissairaudesta kärsivillä ihmisillä suurempien molekyylien läpäisevyys lisääntyy); retikuloendoteelijärjestelmä (RES) pidättää molekyyliä, joiden molekyyllipaino on $> 110\,000$ (Ravin ja muut 1952; Hulme ja Hardwicke 1968). Näin ollen suurimolekyyllipainoinen povidoni kertyy elimistöön, jos sitä injektoidaan suonensisäisesti, ja kirjallisuudessa on ilmoitettu povidonikertymistä elimissä ja kudoksissa (eritoten luuytimessä ja luukudoksessa) huomattavan suonensisäisen antamisen jälkeen, mikä johtaa povidonin kertymäsaIRAUTEEN (Kepes ja muut 1993; Kuo ja muut 1997; Dunn ja muut 1998; Huang ja muut 2012).

Povidonia sisältävien metadonivalmisteiden arvioinnin yhteydessä PRAC totesi, että suurimolekyyllipainoista povidonia oli vain yhdessä metadonioraaliliuoksessa, jonka vahvuus oli 2 mg/ml (sisältää $11,7\text{ mg/ml}$ suurimolekyyllipainoista povidonia, K90). Jos tätä oraaliliuosta injektoidaan toistuvasti, povidoni jää elimistöön pysyvästi ja kertyy elimiin ja kudoksiin, mistä aiheutuu mahdollisesti vakavaa haittaa. Lisäksi komitea totesi, että metadonivalmisteen väärinkäyttö injektioimalla on luontainen riski kohdepotilasjoukossa, kun todisteet osoittavat, että suun kautta käytettäväksi tarkoitettua metadonin injektioiminen suonensisäisten huumeiden käyttäjien keskuudessa vaihtelee $5,0\text{--}79,5$ prosentin välillä (Winstock ja muut 2010, Guichard ja muut 2003, Waldvogel ja muut 2005, Judson G ja muut 2010, ja Vlahov D ja muut 2007), joten aliraportointia pidettiin todennäköisenä.

Vaikka metadonin merkkiä ei voida vahvistaa, sen perusteella, mikä on valmisteen saatavuus ja mitkä ovat sen käyttötavat Länsi-Norjassa, on syytä epäillä, että huumeiden väärinkäyttäjillä, jotka ovat käyttäneet povidoni K90:ää sisältäviä metadonioraaliliuoksia, havaitut vakavat haittavaikutukset (kuten anemia ja luuytimen toimintahäiriö) johtuivat povidonin kertymisestä elimistöön.

Povidoni K90:ää lisättiin metadonioraaliliuoksiin alun perin viskositeetin parantamiseksi ja injektioimalla tapahtuvan väärinkäytön riskin pienentämiseksi. Saatavilla olevat tiedot eivät kuitenkaan osoita, että povidoni olisi tehokas tämän riskin pienentämisessä. Tämän metadonioraaliliuoksen valmistetiedoissa on jo selkeä ohje siitä, ettei sitä saa injektoida. Myyntipäällysmerkintöihin harkittiin myös

lisävaroituksia, mutta suoran informaation antaminen potilaille on haasteellista, ja asiantuntijoiden mukaan tällaiset toimet eivät todennäköisesti pienennä injektoinnin riskiä. Myös annosten antamisesta valvotusti keskusteltiin, mutta sitä olisi vaikea sisällyttää opioidikorvaushoidon päivittäiseen käytäntöön johdonmukaisesti, ja se voisi johtaa siihen, että potilaat laiminlöisivät hoidon vakavasti. Näin ollen PRAC katsoi, että riskin pienentämiseen tähtäävillä lisätoimilla ei voida pienentää tunnettua väärinkäytön riskiä tarkoitettussa kohdepotilasjoukossa eikä siihen liittyvää mahdollisesti vakavaa haittaa, jonka suurimolekyylipainoisen povidonin (K90) injektointi aiheuttaa.

Kun otetaan huomioon ilmoitetut vakavat haittavaikutukset, mukaan luettuina luuydinsairaus (esimerkiksi anemia), pahanlaatuiset murtumat sekä suurimolekyylipainoisen povidonin kertymisen mahdollisuus injektointina, sen lisäksi, että hyvin tunnetun väärinkäytön riskin pienentämisen riittävästi kohdepotilasjoukossa tiedetään olevan vaikeaa, PRAC katsoi, ettei povidoni K90:ää sisältävien metadonioraaliliuosten hyöty ole enää suurempi kuin niiden riskit. Siksi PRAC suosittelee tämän valmisteen myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti. Jotta peruutus voitaisiin kumota, tämän valmisteen koostumusta on muutettava tarkoituksenmukaisesti, kun otetaan huomioon sen väärinkäytön mahdollisuus.

Metadonitabletit, jotka sisältävät pienimolekyylipainoista povidonia (K25 tai K30)

Muut arvioinnin kohteena olleet povidonia sisältävät metadonivalmisteet ovat tabletteja, joiden sisältämän povidonin molekyylipaino on pienempi (esimerkiksi K25, K30 ja vähäisempiä määriä). Tablettien sisältämän povidonin tiedetään erittyvän munuaisten kautta, eikä sen näin ollen oleteta kertyvän elimistöön. Siksi suurimolekyylipainoista povidonia sisältäviin oraaliliuoksiin liittyvät mahdolliset haittavaikutukset eivät koske näitä valmisteita.

PRAC katsoi, että näiden valmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään muutoksia niiden yhtenäistämiseksi ja sen korostamiseksi, että tabletit on tarkoitettu ainoastaan suun kautta otettaviksi, eikä niitä saa injektoida.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen menettelyn, joka koski suun kautta käytettäväksi tarkoitettuja, povidonia sisältäviä metadonilääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki julkaistusta kirjallisuudesta, prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta saadut tiedot suun kautta käytettäväksi tarkoitettujen, povidonia sisältävien metadonilääkevalmisteiden turvallisuudesta, myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat ja suullisissa selvityksissä antamat vastaukset, ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksen päätelmät sekä sidosryhmien toimittamat tiedot etenkin niiden riskien osalta, jotka liittyvät valmisteiden väärinkäyttöön injektointilla, mikä on hyvin tunnettu riski kohdepotilasjoukon keskuudessa.
- PRAC tutki myös entisiä tai nykyisiä suonensisäisten huumeiden käyttäjiä koskevat tapauselostukset – mukaan luettuina kuolemantapaukset – ja pani merkille vakavat haittavaikutukset, joiden luonne (mukaan luettuina luuytimeen kohdistuvat haittavaikutukset ja pahanlaatuiset murtumat) oli yhtenäinen povidonin kertymiseen nähden. Lisäksi PRAC totesi, että biopsioissa oli havaittu povidonikertymiä elimissä ja kudoksissa. Useimmissa tapauksissa metadonin määrääminen tai käyttö voidaan vahvistaa, ja joissakin tapauksissa potilaat ovat myös myöntäneet injektointeensa suun kautta käytettäväksi tarkoitettua metadonia.

- PRAC katsoi, että saatavilla olevat prekliiniset ja kliiniset tiedot osoittavat, että injektoiduna suurimolekyylipainoinen povidoni (>110 000) todennäköisesti jää pysyvästi elimistöön, etenkin luuytimeen ja luukudokseen. Tämä johtaa povidonin kertymäsairauteen, josta voi aiheutua vakavaa haittaa. On todisteita siitä, että pienimolekyylipainoinen povidoni (<25 000) erittyy elimistöstä nopeasti mutta suurimolekyylipainoinen povidoni (>110 000) ei erity lainkaan tai (>70 000) vain osittain.

Metadonioraaliliuos, joka sisältää suurimolekyylipainoista povidonia (K90)

- PRAC totesi, että suurimolekyylipainoista povidonia oli vain yhdessä metadonioraaliliuoksessa, jonka vahvuus oli 2 mg/ml. Tämä liuos sisältää povidoni K90:ää, jonka molekyylipaino on keskimäärin 1 100 000. Suurimolekyylipainoinen povidoni (>110 000) ei erity munuaisten kautta, joten se jää elimistöön, jos sitä injektoidaan toistuvasti, ja tästä voi aiheutua vakavaa haittaa.
- PRAC totesi, että suun kautta käytettäväksi tarkoitettujen metadonivalmisteiden väärinkäytön riski injektoimalla on hyvin tunnettu kohdepotilasjoukossa, mistä on todisteita kirjallisuudessa.
- PRAC katsoi, että haittojen mahdollisuus liittyi todennäköisesti sellaisten metadonioraaliliuosten väärinkäyttöön, jotka sisältävät suurimolekyylipainoista povidoni K90:ää.
- PRAC katsoi, että riskin pienentämiseen tähtäävillä lisätoimilla ei voida pienentää tunnettua väärinkäytön riskiä tarkoitettussa kohdepotilasjoukossa eikä siihen liittyvää mahdollisesti vakavaa haittaa, jonka suurimolekyylipainoisen povidonin (K90) injektointi aiheuttaa.
- Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla povidoni K90:ää sisältävien metadonioraaliliuosten hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.
- PRAC otti huomioon asianmukaisen reagoinnin haittoja koskeviin todisteisiin.

Direktiivin 2001/83/EY 107 j artiklan 3 kohdan säännösten nojalla PRAC suosittelee suurimolekyylipainoista povidonia (K90) sisältävän metadonioraaliliuoksen myyntilupien peruuttamista väliaikaisesti.

Jotta peruutus voitaisiin kumota, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltijan on muutettava valmisteiden koostumusta asianmukaisesti sen väärinkäytön mahdollisuus huomioon ottaen.

Metadonitabletit, jotka sisältävät pienimolekyylipainoista povidonia (K25 tai K30)

- PRAC totesi, että jos pienimolekyylipainoista povidonia (K25 tai K30) sisältäviä metadonitabletteja injektoidaisiin, sen oletetaan erittyvän nopeasti eikä kertyvän elimistöön, joten suurimolekyylipainoista povidonia sisältäviin oraaliliuoksiin liittyvien haittavaikutusten mahdollisuus ei koske näitä tabletteja.
- PRAC katsoi, että näiden valmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään muutoksia, joilla yhtenäistetään ja tehostetaan tietoa siitä, että tabletit on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi eikä niitä saa injektoida.

Direktiivin 2001/83/EY 107 j artiklan 3 kohdan säännösten nojalla PRAC suosittelee pienimolekyylipainoista povidonia (K25 tai K30) sisältävien metadonitablettien myyntilupien muuttamista.

CMDh:n sopimus

Käsiteltyään PRAC:n suosituksen, joka on päivätty 23. heinäkuuta 2014 ja joka on direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan mukainen, CMDh pääsi sopimukseen suurimolekyylipainoista povidonia (K90) sisältävien metadonioraaliliuosten myyntilupien väliaikaisesta peruuttamisesta. Näiden myyntilupien väliaikaisen peruuttamisen kumoamisen ehto on esitetty liitteessä IV.

CMDh pääsi myös sopimukseen pienimolekyylipainoista povidonia (K25 tai K30) sisältävien metadonitablettien myyntilupien ehtojen muuttamisesta. Valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen tehtävät muutokset on esitetty liitteessä III.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on esitetty liitteessä V.