

**Dodatak II**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

### Opći sažetak znanstvenog vrednovanja lijekova za peroralnu primjenu koji sadrže metadon i povidon

Metadon je sintetički opijat. Metadon se koristi u liječenju umjerene do teške boli te se također koristi kao lijek za održavanje/nadomještanje u liječenju ovisnosti o opijatima. Terapiju metadonom treba davati u kontekstu šireg programa rehabilitacije i terapije nadomještanjem opijatima (OST).

Na dan 2. travnja 2014. Norveška agencija za lijekove, NOMA, pokrenula je arbitražu u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ u vezi lijekova koji sadrže metadon za peroralnu primjenu te povidon tražeći od PRAC-a da procijeni omjer koristi i rizika za sve peroralne lijekove koji sadrže metadon i polivinilpirolidon (poznatiji kao povidon ili PVP) odobrene u EU-u i da dadne preporuku Skupini za koordinaciju za međusobno priznavanje i decentralizirane postupke za humane lijekove (CMDh) o bilo kojim mjerama potrebnim za osiguravanje sigurne i djelotvorne uporabe te o tome je li odobrenje za stavljanje u promet potrebno održati, izmijeniti, suspendirati ili povući. Procjena lijekova za peroralnu primjenu koji sadrže metadon i povidon počela je 10. travnja 2014 u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ. Procjena je uslijedila nakon odluke NOMA-e o suspenziji odobrenja jedine oralne otopine koja sadrži metadon i povidon, a koja se nalazi na tržištu, na temelju izvješća o ozbiljnim nuspojavama kod bivših ili sadašnjih ovisnika o ovom lijeku u Norveškoj.

Povidon je pomoćna tvar dostupna u različitim molekulskim veličinama od K12 (niska molekulska masa, prosječna molekulska masa ~ 2000) do K90 (visoka molekulska masa, prosječna molekulska masa 1 100 000). Uglavnom se koristi u oralnim otopinama (K90) kao agens koji povećava viskoznost ili kao vezni agens (primjerice, K25, K30) u tabletama.

Djelotvornost metadona u OST potvrđena je u ovom arbitražnom postupku. Ukupna djelotvornost terapije održavanja metadonom utvrđena je u literaturi te je proučavana u nekoliko članaka. Terapija održavanjem fleksibilnom dozom metadona klinički je djelotvornija od drugih terapija kod ovisnika o opijatima.

#### ***Oralne otopine metadona koje sadrže povidon visoke molekulske mase (K90)***

PRAC je pregledao sve dostupne podatke o sigurnosti, posebice s obzirom na rizike povezane sa zloporabom injektiranjem peroralnog metadona koji sadrži povidon. Procjena je obuhvatila 15 slučajeva ozbiljnih nuspojava prijavljenih u Norveškoj. Dotični slučajevi ticali su se sadašnjih intravenskih korisnika droga koji su zlorabili lijek injektiranjem, u dobi od 24 do 53 godine. Prijavljeno je četrnaest (14) slučajeva zatajenja bubrega. U svim slučajevima bojanje bioloških uzoraka podržalo je zaključak da se povidon akumulira u zahvaćenim organima. Prikazani su rezultati 6 biopsija bubrega i svi dokazuju depozite povidona u tubularno-intersticijskom području. Za ostalih osam slučajeva nisu provedene biopsije bubrega, ali su naslage povidona nađene u bioptatima drugih tkiva. Za pet bolesnika prijavljeno je uništavanje kosti i/ili zahvaćenost koštane srži (uključujući anemiju), a nalazi biopsije pokazali su akumulaciju povidona u koštanoj srži. Za jednog od pet bolesnika biopsija koštane srži pokazala je da oko 90 % histiocističnih karakteristika infiltracije histiocita za depozite povidona i samo oko 5 % koštane srži dostupne za eritropoezu. Patološki prijelomi uočeni su kod dva od pet bolesnika također s naslagama povidona u koštanom tkivu.

PRAC je zabilježio da je svih 15 slučajeva prijavilo „namjernu zloporabu lijeka“, „deponiranje lijeka“ i „primjenu lijeka pogrešnim načinom“ te su bili procijenjeni u regionalnom centru za farmakovigilanciju u Norveškoj kao moguće ili vjerojatno povezane s injekcijom povidona. Većina bolesnika bila je prethodno ili trenutno uključena u OST programe. Za 12 od 15 bolesnika bio je dostupan dokaz da im je bio propisan metadon ili da su koristili metadon (uzorak urina ili bolesnikova izjava). Ova informacija

nije bila dostupna za ostala tri bolesnika. U devet slučajeva anamneza zlorabe lijeka putem injiciranja supstanci specifično je pojašnjena te u osam od devet tih slučajeva prijavljena anamneza injiciranja metadona koji je bio namijenjen za peroralnu primjenu.

Dostupni podatci iz znanstvene literature ukazuju na to da povezanost između naslaga povidona i oštećenja bubrega nije jasno utvrđena. Međutim, uzročna povezanost između naslaga povidona i zatajenja koštane srži te koštanog prijeloma dostatno su dokazani, a i čini se da je patofiziološki mehanizam povezan sa specijalnim natjecanjem između naslaga i koštane srži (Kepes et al. 1993.; Kuo et al. 1997.; Dunn et al. 1998.; Huang et al. 2012.).

Distribucija i eliminacija intravenski primijenjenog povidona dobro je ispitana, a ispitivanja koja su koristila radioaktivno označeni povidon različitih molekulskih masa dokazala su da klirens polimera nakon intravenske primjene ovisi o molekulskoj masi. Nakon parenteralne primjene općeprihvaćeno stajalište je da se povidon niske molekulske mase ( $M_m < 25\ 000$ ) lako izlučuje bubrezima: glomerul može izlučiti unutar nekoliko dana sav povidon molekulske mase 40 000 ili manje; normalan glomerul zdravog ispitanika relativno je nepropustan na povidon molekulske mase  $> 70\ 000$  (dok u ljudi s nefrotskom bolešću propusnost za veće molekule je povećana); retikuloendotelni sustav (RES) zadržava molekule s  $M_m > 110\ 000$  (Ravin et al. 1952.; Hulme and Hardwicke 1968.). Stoga se povidon velike molekulske mase akumulira ako se injicira intravenski, a naslage povidona u organima i tkivima (posebice u koštanoj srži i kostima) prijavljene su u literaturi nakon značajne intravenske primjene koja je uzrokovala „bolest taloženja povidona“ (Kepes et al. 1993.; Kuo et al. 1997.; Dunn et al. 1998.; Huang et al. 2012.).

U kontekstu procjene lijekova s metadonom koji sadrže povidon, PRAC je zabilježio da je povidon visoke molekulske mase prisutan samo u oralnoj otopini metadona u dozi od 2 mg/ml (sadržavajući 11,7 mg/ml povidona visoke molekulske mase, K90). Ako se ova oralna otopina opetovano injicira povidon će se trajno zadržati i akumulirati unutar organa i tkiva te uzrokovati potencijalno ozbiljno oštećenje. Također je zabilježeno da zloraba injektiranjem lijekova koji sadrže metadon predstavlja svojstven rizik u ciljnoj populaciji s dokazom koji pokazuje učestalost injiciranja metadona za peroralnu primjenu kod intravenskih korisnika droga od 5,0 % do 79,5 % (Winstock et al. 2010., Guichard et al. 2003., Waldvogel et al. 2005., Judson G et al. 2010., i Vlahov D et al. 2007.) uz vjerojatno nedostatno prijavljivanje.

Iako se marka metadona ne može potvrditi sa sigurnošću, sumnja se, na temelju raspoloživosti lijeka i uzorka uporabe u zapadnoj Norveškoj, da su uočene nuspojave (primjerice anemija i poremećaj koštane srži) uzrokovani naslagama povidona u osoba koje su zlorabile oralne otopine metadona koje sadrže povidon K90.

Uključivanje povidona K90 u oralne otopine metadona u početku je bilo namijenjeno za povećavanje viskoznosti i smanjivanje rizika od zlorabe injekcije. Međutim, dostupni podatci ne pokazuju djelotvornost povidona u smanjivanju ovog rizika. Informacije o oralnim otopinama metadona već sadrže jasan savjet da se lijek ne smije injicirati. Razmatrana su dodatna upozorenja na naljepnici, ali izravna informacija za bolesnika i dalje je izazov te prema mišljenju stručnjaka nije vjerojatno da će takve mjere nadalje smanjiti rizik od injekcije. Također se raspravljalo o nadziranoj primjeni svake doze, ali to bi bilo teško dosljedno inkorporirati u dnevnu OST praksu te bi uzrokovalo ozbiljno nepridržavanje. Stoga je PRAC smatrao da dodatne mjere minimizacije rizika nisu mogle umanjiti poznati rizik od zlorabe od strane namjenske ciljane populacije i povezanih potencijalnih ozbiljnih oštećenja koje uzrokuje injekcija povidona visoke molekulske mase (K90).

Uzimajući u obzir prijavljene ozbiljne nuspojave, uključujući i zahvaćenost koštane srži (primjerice anemija) i patološke prijelome, kao i potencijal za akumulaciju povidona visoke molekulske mase prilikom injiciranja pored prepoznate poteškoće u odgovarajućem smanjenju dobro poznatog rizika od zlorabe u ciljnoj populaciji, PRAC je zaključio da koristi više ne nadmašuju rizike za oralnu otopinu

metadona koja sadrži povidon K90. Stoga je PRAC preporučio suspenziju ovog lijeka. Da bi se ukinula suspenzija ovaj lijek treba preformulirati na odgovarajući način uzimajući u obzir njegov potencijal za zlorabu.

### ***Tablete metadona koje sadrže povidon niske molekulske mase (K25 ili K30)***

Drugi metadonski lijekovi koji sadrže povidon, a zahvaćeni su procjenom su tablete te sadrže povidon niže molekulske mase (primjerice K25, K30 također u nižim količinama), a za koje se zna da će se izlučivati iz bubrega i stoga se očekuje da se neće zadržavati u tijelu. Ovi lijekovi stoga nisu povezani s potencijalom za oštećenje zdravlja koje ima oralna otopina koja sadrži povidon visoke molekulske mase.

PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika ovih lijekova povoljan pod uvjetom da su izmjene uvedene u informacije o lijeku kako bi se uskladila i ojačala poruka da su tablete samo za peroralnu primjenu i da se ne smiju injicirati.

## **Razlozi za preporuku PRAC-a**

S obzirom na navedeno

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 107.i Direktive 2001/83/EZ za lijekove za peroralnu primjenu koji sadrže metadon i povidon;
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke iz objavljene literature, nekliničkih i kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet o sigurnosti peroralnih lijekova koji sadrže metadon i povidon, odgovore koje su predali nositelji odobrenja za stavljanje u promet (MAH-ovi) napismeno i tijekom usmenih objašnjenja, ishod ad-hoc stručnog savjetodavnog sastanka, kao i podneske dionika posebice s obzirom na rizike povezane sa zlorabom lijekova putem injiciranja što je dobro poznat rizik u ciljnoj populaciji;
- PRAC je razmatrao slučajeve, uključujući i smrtonosne slučajeve, kod bivših ili sadašnjih intravenskih korisnika droga i zabilježio ozbiljne nuspojave čija je priroda (uključujući i nuspojave na kostima i patološke prijelome) bila dosljedna s akumulacijom povidona te je također zabilježio da su naslage povidona u organima i tkivima zabilježene u biopsijama. U većini slučajeva moguće je potvrditi propisivanje ili uporabu metadona dok su pojedini bolesnici također priznali i injektiranje peroralne otopine metadona;
- PRAC je smatrao da dostupni neklinički i klinički podatci pružaju dokaz da povidon visoke molekulske mase (> 110 000) prilikom iniciranja u tijelo iskazuje sklonost trajnom zadržavanju u tijelu, posebice u koštanoj srži i koštanom tkivu. To uzrokuje „bolest pohrane povidona“ koji može uzrokovati ozbiljno oštećenje. Postoji dokaz da se povidon niže molekulske mase (< 25 000) brzo izlučuje, ali se povidon više molekulske mase (> 110 000) ne izlučuje ili se izlučuje samo djelomično (> 70 000).

### ***Oralne otopine metadona koje sadrže povidon visoke molekulske mase (K90)***

- PRAC je zabilježio da je povidon visoke molekulske mase bio prisutan samo u jednoj oralnoj otopini metadona doziranoj pri 2 mg/ml koja sadrži povidon K90 prosječne molekulske mase 1 100 000. Povidon velike molekulske mase (> 110 000) neće se izlučiti putem bubrega i stoga će se zadržati u tijelu ako se opetovano injicira te može uzrokovati ozbiljno oštećenje;
- PRAC je zabilježio da je rizik od zlorabe lijekova koji sadrže metadon za peroralnu primjenu putem injiciranja dobro poznat u ciljnoj populaciji, a dokaz je dostupan u literaturi;

- PRAC je smatrao da je vjerojatno da je potencijal za oštećenje povezan sa zluporabom oralnih otopina metadona koje sadrže povidon visoke molekulske mase K90;
- PRAC je smatrao da predložene mjere minimizacije rizika za ažuriranje informacija o lijeku nisu mogle umanjiti poznati rizik od zluporabe od strane namjenske ciljane populacije i povezanih potencijalnih ozbiljnih oštećenja koje uzrokuje injekcija povidona visoke molekulske mase (K90);
- Na temelju dostupnih podataka PRAC je zaključio da u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ omjer koristi i rizika oralnih otopina metadona koje sadrže povidon K90 nije povoljan;
- PRAC je razmatrao proporcionalan odgovor na dokaz o štetnosti.

Posljedično tome, u skladu s odredbama članka 107.j stavka 3. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporučuje suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za oralnu otopinu metadona koja sadrži povidon visoke molekulske mase (K90).

Za ukidanje suspenzije, nadležna nacionalna tijela država članica trebaju potvrditi da je nositelj odobrenja ispunio sljedeće uvjete:

Nositelji odobrenja trebaju preformulirati lijek na odgovarajući način uzimajući u obzir njegov potencijal za zluporabu.

#### ***Tablete metadona koje sadrže povidon niske molekulske mase (K25 ili K30)***

- PRAC je smatrao da se u slučaju injiciranja povidona niske molekulske mase koji se nalazi u tabletama metadona (K25 ili K30) očekuje da će se povidon lako izlučiti iz organizma, a ne akumulirati te da stoga nije povezan s potencijalom za oštećenje oralnih otopina koje sadrže povidon visoke molekulske mase.
- PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika ovih lijekova povoljan pod uvjetom da su izmjene uvedene u informacije o lijeku kako bi se uskladila i ojačala poruka da su tablete samo za peroralnu primjenu i da se ne smiju injicirati.

Posljedično tome, slijedeći odredbe članka 107.j stavka 3. Direktive 2001/83/EZ PRAC preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje u promet tableta metadona koje sadrže povidon niske molekulske mase (K25 ili K30).

#### **Sporazum CMDh-a**

CMDh je nakon preporuke PRAC-a objavljene 23. srpnja 2014., u skladu s člankom 107.k stavcima 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ, postigao sporazum o suspenziji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za oralne otopine metadona koje sadrže povidon visoke molekulske mase (K90). Uvjet za ukidanje suspenzije ovih odobrenja za stavljanje u promet opisan je u Dodatku IV.

CMDh je također postigao dogovor o izmjeni uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za tablete metadona koje sadrže povidon niske molekulske mase (K25 ili K30) za koje su izmjene koje će se uvesti u Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku opisane u Dodatku III.

Raspored provedbe sporazuma određen je u Dodatku V.