

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

### Povidonu saturošo iekšķīgi lietojamo metadona preparātu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Metadons ir sintētisks opioīds. Metadonu lieto vidēji stipru līdz stipru sāpju ārstēšanai, kā arī balstterapijas/aizstājterapijas veidā, ārstējot opioīdu atkarību. Ārstēšana ar metadonu jāveic plašākas rehabilitācijas programmas, opioīdu aizstājterapijas (OAT), kontekstā.

2014. gada 2. aprīlī Norvēģijas Zāļu aģentūra, NOMA, ierosināja pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu par povidonu saturošiem iekšķīgi lietojamiem metadona preparātiem, lūdzot PRAC pārskatīt ieguvumu un riska attiecību visiem polivinilpirolidonu (ko biežāk dēvē par povidonu vai PVP) saturošiem metadona preparātiem, kas reģistrēti Eiropas Savienībā, un sniegt ieteikumu Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (CMDh) par pasākumiem, kādi jāveic, lai nodrošinātu nekaitīgu un efektīvu lietošanu, un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā. Povidonu saturošo iekšķīgi lietojamo metadona preparātu pārskatīšana sākās 2014. gada 10. aprīlī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu. Tas notika pēc NOMA lēmuma pieņemšanas par vienīgā valsts tirgū pieejamā povidonu saturošā metadona šķīduma iekšķīgai lietošanai reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, pamatojoties uz ziņojumiem par nopietnām nevēlamām blakusparādībām izbijušiem vai pašreizējiem narkomāniem Norvēģijā.

Povidons ir palīgviela, kas pieejama ar dažādu molekulāro izmēru no K12 (maza molekulārā masa (Mm), vidējā Mm ~ 2000) līdz K90 (liela Mm, vidējā Mm 1 100 000). To izmanto galvenokārt iekšķīgi lietojamos šķīdumos (K90) kā viskozitāti palielinošu līdzekli vai kā saistvielu (piemēram, K25, K30) tabletēs.

Šajā pārskatīšanas procedūrā atzina metadona iedarbīgumu opioīdu aizstājterapijas gadījumā. Metadona balstterapijas vispārējā efektivitāte ir pierādīta literatūrā un aprakstīta vairākos rakstos. Elastīgas devas metadona balstterapija atkarīgiem opioīdu lietotājiem ir klīniski efektīvāka nekā nemedikamentoza terapija.

#### **Lielas molekulārās masas povidonu (K90) saturošs metadona šķīdums iekšķīgai lietošanai**

PRAC pārskatīja visus pieejamos drošuma datus, jo īpaši attiecībā uz risku, kas saistīts ar povidonu saturošu iekšķīgi lietojamu metadona preparātu nepareizu lietošanu injekciju veidā. Pārskatot ņēma vērā 15 nopietnu nevēlamu blakusparādību gadījumus, par kuriem ziņots Norvēģijā. Gadījumi attiecās uz agrākiem vai pašreizējiem injicējamo narkotiku lietotājiem vecumā no 24 līdz 53 gadiem. Ziņots par četrpadsmit (14) nieru mazspējas gadījumiem. Visos gadījumos bioloģisko paraugu krāsošana atbalsta secinājumu, ka povidons uzkrājās skartajos orgānos. Bija sniegta informācija par sešām nieru biopsijām, kurās visās konstatēti povidona izgulsnējumi kanāliņu-interstīcija apvidū. Citos astoņos gadījumos informācijas par nieru biopsijas rezultātiem nebija, bet povidona izgulsnējumus konstatēja citu audu biopsijās. Pieciem pacientiem ziņots par kaulaudu sadalīšanos un/vai kaulu smadzeņu bojājumu (tai skaitā anēmiju), un biopsiju rezultāti liecināja par povidona uzkrāšanos kaulu smadzenēs. Vienam no pieciem pacientiem kaulu smadzeņu biopsijā konstatēja aptuveni 90 % histiocītu infiltrāciju, kas ir raksturīga povidona izgulsnēšanās iezīme, un tikai aptuveni 5% kaulu smadzeņu bija pieejami eritropoēzei. Patoloģiskus lūzumus novēroja diviem no pieciem pacientiem, kad povidona izgulsnējumus konstatēja arī kaulaudos.

PRAC ņēma vērā, ka visos šajos 15 gadījumos ziņots par "tīšu zāļu nepareizu lietošanu", "zāļu izgulsnēšanos" un "zāļu ievadīšanu nepareizā veidā", un Norvēģijas reģionālais farmakovigilances centrs šos gadījumus uzskatīja par iespējami vai varbūtēji saistītiem ar povidona injicēšanu. Lielākā

daļa pacientu pašlaik vai agrāk bija iekļauti opioīdu aizstājterapijas programmās. Par 12 no 15 pacientiem bija pieejami pierādījumi, ka viņiem ir bijis parakstīts metadons vai viņi ir to lietojuši (urīna paraugs vai pacienta apgalvojums). Par pārējiem trim pacientiem šādas informācijas nebija. Deviņos gadījumos anamnēzē konstatēta zāļu ļaunprātīga lietošana, injicējot vielas, astoņos no šiem deviņiem gadījumiem anamnēzē veikta iekšķīgai lietošanai paredzēta metadona injicēšana.

Pieejamie zinātniskās literatūras dati liecina, ka saistība starp povidona izgulsnējumiem un nieru darbības traucējumiem nav labi pierādīta. Tomēr saistība starp povidona izgulsnējumiem un kaulu smadzeņu mazspēju un kaulu lūzumiem ir pamatoti pierādīta, un patofizioloģiskais mehānisms šķiet saistīts ar izgulsnējumu un kaulu smadzeņu konkurenci par vietu (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

Povidona izkliede un eliminācija pēc intravenozas ievades ir labi izpētīta un pētījumos ar radioaktīvi iezīmētu dažādas molekulārās masas povidonu pierādīts, ka polimēru klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas ir atkarīgs no molekulārās masas. Vispārpieņemts, ka pēc parenterālas ievadīšanas mazas molekulārās masas povidons ( $M_m < 25\,000$ ) viegli izdalās caur nierēm: kamoliņš dažu dienu laikā var izvadīt visu povidonu, kura  $M_m$  ir 40 000 vai mazāka; veselu cilvēku normāli kamoliņi ir salīdzinoši necaurlaidīgi attiecībā uz povidonu ar  $M_m > 70\,000$  (bet cilvēkiem ar nefrotisku slimību bija palielināta caurlaidība attiecībā uz lielākām molekulām); retikuloendoteliālā sistēma (RES) aiztur molekulas ar  $M_m > 110\,000$  (Ravin et al. 1952; Hulme un Hardwicke 1968). Tādēļ lielas molekulārās masas povidons pēc intravenozas injekcijas uzkrājas un literatūrā ziņots, ka povidona izgulsnējumi orgānos un audos (īpaši kaulu smadzenēs un kaulaudos) pēc liela daudzuma intravenozas ievades izraisa "povidona uzkrāšanās slimību" (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

Pārskatot povidonu saturošos metadona preparātus, PRAC ņēma vērā, ka lielas molekulārās masas povidonu satur tikai viens metadona šķīdums iekšķīgai lietošanai ar koncentrāciju 2 mg/ml (kas satur 11,7 mg/ml povidona ar lielu molekulāro masu, K90). Ja šo šķīdumu iekšķīgai lietošanai atkārtoti injicē, povidons pastāvīgi netiek izvadīts un uzkrājas orgānos un audos, izraisot iespējami nopietnu kaitējumu. Tāpat ņēma vērā, ka metadona preparāta nepareiza lietošana injekciju veidā ir mērķa populācijai raksturīgs risks; pierādījumi liecina ka iekšķīgi lietojamu metadonu injicējamo narkotiku lietotāji injicē 5,0–79,5 % gadījumu (Winstock et al. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al 2005, Judson G et al. 2010 un Vlahov D et al. 2007), un uzskatīja, ka, iespējams, par visiem gadījumiem netiek ziņots.

Lai gan metadona tirdzniecības nosaukumu nav iespējams droši apstiprināt, pamatojoties uz zāļu pieejamību un lietošanas raksturu Rietumnorvēģijā, ir aizdomas, ka novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības (piemēram, anēmiju un kaulu smadzeņu darbības traucējumus) ir izraisījuši povidona izgulsnēšanās narkomāniem, kuri nepareizi lietojuši povidonu K90 saturošus metadona šķīdumus iekšķīgai lietošanai.

Povidonu K90 iekšķīgi lietojamo metadona šķīdumu sastāvā sākotnēji iekļāva ar mērķi palielināt viskozitāti un mazināt nepareizas lietošanas injekciju veidā risku. Taču pieejami dati neliecina, ka povidons efektīvi mazinātu šo risku. Šī metadona iekšķīgi lietojamā šķīduma zāļu informācijā jau ir iekļauts skaidrs norādījums, ka to nedrīkst injicēt. Apsvēra arī papildu brīdinājumus marķējuma tekstā, bet tieša informācija pacientiem rada izaicinājumu, un saskaņā ar ekspertu viedokli šādi pasākumi nemazinātu injicēšanas risku. Apsprieda arī katras devas lietošanas uzraudzību, bet to būtu grūti īstenot opioīdu aizstājterapijas ikdienas praksē, un tā izraisītu nopietnus lietošanas norādījumu neievērošanas gadījumus. Tādēļ PRAC uzskatīja, ka papildu riska mazināšanas pasākumi nevarētu mazināt zināmo nepareizas lietošanas risku paredzētajā mērķa populācijā un ar to saistīto iespējamo nopietno kaitējumu, ko izraisa lielas molekulārās masas povidona (K90) injicēšana.

Ņemot vērā ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības, to vidū kaulu smadzeņu bojājumu (piemēram, anēmiju) un patoloģiskos lūzumus, kā arī iespējamu lielas  $M_m$  povidona uzkrāšanos pēc

injicēšanas un atzītās grūtības atbilstoši mazināt labi zināmo nepareizas lietošanas risku mērķa populācijā, PRAC secināja, ka povidonu K90 saturošā metadona šķīduma iekšķīgai lietošanai ieguvumi vairs nepārsniedz risku. Tādēļ PRAC iesaka apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecību. Lai atceltu darbības apturēšanu, jāveic atbilstošas šo zāļu formas izmaiņas, ņemot vērā to nepareizas lietošanas iespējamību.

### **Mazas molekulārās masas povidonu (K25 vai K30) saturošas metadona tabletes**

Citi pārskatā ietvertie povidonu saturošie metadona preparāti ir tabletes, kuru sastāvā ir povidons ar mazāku Mm (piemēram, K25, K30, kā arī mazākā daudzumā), par kuru zināms, ka tas izdalās caur nierēm, un tādēļ paredzams, ka tas neuzkrāsies organismā. Tādēļ šie preparāti nav saistīti ar iespējamu kaitējumu, ko rada lielas Mm povidonu saturošie šķīdumi iekšķīgai lietošanai.

PRAC secināja, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā, lai saskaņotu un akcentētu vēstījumu, ka tabletes ir paredzētas tikai iekšķīgai lietošanai un tās nedrīkst injicēt.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i pantu veikto procedūru povidonu saturošiem iekšķīgi lietojamiem metadona preparātiem;
- PRAC pārskatīja visus datus, kas pieejami no publikācijām literatūrā, preklīniskiem un klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes par povidonu saturošo iekšķīgi lietojamo metadona preparātu drošumu, atbildes, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki (MAH) snieguši rakstveidā un mutiskas skaidrojumu sniegšanas laikā, *ad-hoc* ekspertu konsultatīvās grupas sanāksmes iznākumu, kā arī ieinteresēto pušu iesniegumus, īpaši attiecībā uz risku, kas saistīts ar zāļu nepareizu lietošanu injekciju veidā, kas ir labi zināms risks mērķa populācijā;
- PRAC ņēma vērā gadījumu ziņojumus, to vidū par letāliem gadījumiem izbijušiem vai pašreizējiem injicējamo narkotiku lietotājiem, un nopietnās nevēlamās blakusparādības, kuru raksturs (ietverot kaulu smadzeņu nevēlamās blakusparādības un patoloģiskos lūzumus) atbilda povidona uzkrāšanās iezīmēm, kā arī to, ka biopsijas materiālos konstatēti povidona izgulsnējumi orgānos un audos. Vairumā gadījumu iespējams apstiprināt metadona parakstīšanu vai lietošanu, bet dažos gadījumos pieļauta arī iekšķīgi lietojamā metadona injicēšana.
- PRAC uzskatīja, ka pieejamie preklīniskie un klīniskie dati sniedz pierādījumus, ka lielas molekulārās masas povidons (> 110 000) pēc injicēšanas pastāvīgi uzkrājas organismā, īpaši kaulu smadzenēs un kaulaudos. Tas izraisa povidona uzkrāšanās slimību, kas var nodarīt nopietnu kaitējumu. Iegūti pierādījumi, ka mazākas molekulārās masas povidons (< 25 000) tiek viegli izvadīts, bet lielākas molekulārās masas povidons (> 110 000) netiek izvadīts vai arī tiek izvadīts tikai daļēji (> 70 000).

### **Lielas molekulārās masas povidonu (K90) saturošs metadona šķīdums iekšķīgai lietošanai**

- PRAC ņēma vērā, ka lielas molekulārās masas povidonu satur tikai viens metadona šķīdums iekšķīgai lietošanai ar koncentrāciju 2 mg/ml, kura sastāvā ir povidons K90 ar vidējo molekulāro masu 1 100 000. Lielas Mm povidons (> 110 000) neizdalās caur nierēm un tādēļ pēc atkārtotas injicēšanas uzkrāsies organismā un var izraisīt nopietnu kaitējumu;
- PRAC ņēma vērā, ka iekšķīgi lietojamo metadona preparātu nepareiza lietošana injekciju veidā ir labi zināms risks mērķa populācijā, par ko liecina literatūrā pieejamie pierādījumi;

- *PRAC* uzskatīja, ka iespējamais kaitējums ir saistīts ar lielas molekulārās masas povidonu K90 saturošo iekšķīgi lietojamo metadona šķīdumu nepareizu lietošanu;
- *PRAC* uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi atjaunināt zāļu informāciju nevarētu mazināt zināmo nepareizas lietošanas risku paredzētajā mērķa populācijā un ar to saistīto iespējamo nopietno kaitējumu, ko izraisa lielas molekulārās masas povidona (K90) injicēšana;
- pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu povidonu K90 saturošo metadona iekšķīgi lietojamo šķīdumu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga;
- *PRAC* apsvēra samērīgu atbildes reakciju uz pierādījumiem par kaitējumu.

Līdz ar to saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.j panta 3. punkta nosacījumiem *PRAC* iesaka apturēt lielas molekulārās masas povidonu (K90) saturošā iekšķīgi lietojamā metadona šķīduma reģistrācijas apliecību darbību.

Lai atceltu darbības apturēšanu, dalībvalstu nacionālām kompetentām iestādēm jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks izpildītu šādu nosacījumu:

ņemot vērā šo zāļu nepareizas lietošanas iespējamību, reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāveic atbilstošas zāļu formas izmaiņas.

#### ***Mazas molekulārās masas povidonu (K25 vai K30) saturošas metadona tabletes***

- *PRAC* uzskatīja, ja tiktu injicēts metadona tablešu sastāvā esošais povidons ar mazu molekulāro masu (K25 vai K30), paredzams, ka tas tiktu viegli izvadīts un neuzkrātos, un tādējādi tas nav saistīts ar iespējamu kaitējumu, ka rada lielas Mm povidonu saturošie iekšķīgi lietojamie šķīdumi.
- *PRAC* secināja, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā, lai saskaņotu un akcentētu vēstījumu, ka tabletes ir paredzētas tikai iekšķīgai lietošanai un tās nedrīkst injicēt.

Līdz ar to saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.j panta 3. punkta nosacījumiem *PRAC* iesaka veikt izmaiņas mazas molekulārās masas povidonu (K25 vai K30) saturošo metadona tablešu reģistrācijas apliecībās.

#### ***CMDh vienošanās***

Ņemot vērā *PRAC* 2014. gada 23. jūlija ieteikumu, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu *CMDh* vienojās par lielas molekulārās masas povidonu (K90) saturošā metadona iekšķīgi lietojamā šķīduma reģistrācijas apliecību darbības apturēšanu. Nosacījums šo reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai ir norādīts IV pielikumā.

*CMDh* vienojās arī par mazas molekulārās masas povidonu (K25 vai K30) saturošo metadona tablešu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām, saskaņā ar kurām zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā veicamie grozījumi ir izklāstīti III pielikumā.

Šīs vienošanās īstenošanas termiņi ir norādīti V pielikumā.