

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Povidooni sisaldavate suukaudsete metadoonpreparaatide teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Metadoon on sünteetiline opioid. Metadooni kasutatakse mõõduka kuni tugeva valu raviks, samuti ka opioidisõltuvuse ravis säilitus-/asendusravimina. Metadoonravi peab toimuma ulatuslikuma rehabilitatsiooniprogrammi opioid-asendusravi kontekstis.

2. aprillil 2014 tegi Norra raviamet (NOMA) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase esildise seoses povidooni sisaldavate suukaudsete metadoonravimitega, paludes ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomiteel läbi vaadata kõigi Euroopa Liidus müügiloaga suukaudsete polüvinüülpirrolidooni (povidoon, PVP) sisaldavate metadoonravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ning soovitada inimravimite vastastikuse tunnustamise ja decentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalikud meetmed ning otsustada, kas nimetatud ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Povidooni sisaldavate suukaudsete metadoonravimite andmete läbivaatamine algas 10. aprillil 2014 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i alusel. Sellele eelnes NOMA otsus peatada riigi turul oleva povidooni sisaldava ainsa suukaudse metadoonilahuse müügiluba Norra endistel või praegustel narkomaanidel esinenud raskete kõrvalnähtude teadete alusel.

Povidoon on abiaine, mille molekuli suurus varieerub alates K12-st (väike molekulmass, keskmine molekulmass u 2000) kuni K90-ni (suur molekulmass, keskmine molekulmass 1 100 000). Seda kasutatakse peamiselt suukaudsetes lahustes (K90) viskoossust suurendava ainaena või tablettide sideainena (nt K25, K30).

Esildises märgiti, et metadoon on opioid-asendusravis efektiivne. Metadoon-säilitusravi üldine efektiivsus on kirjanduses hästi tõestatud ja sellest on mitu ülevaateartiklit. Paindliku annusega metadoon-säilitusravi on opioidisõltlastel kliiniliselt efektiivsem kui ravimiteta ravi.

Suure molekulmassiga (K90) povidooni sisaldav suukaudne metadoonilahus

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik olemasolevad ohutusandmed, eelkõige seoses povidooni sisaldavate suukaudsete metadoonravimite väärkasutamisega süstimise teel. Läbivaatamisel võeti arvesse Norras teatatud 15 raskete kõrvalnähtude juhtumit 24–53-aastastel endistel või praegustel süstivate narkomaanidel. Teatati 14 neerupuudulikkuse juhtumit. Kõigil juhtumitel toetab bioloogiliste proovide värvimine järeldust, et povidoon kogunes kahjustatud elunditesse. Esitati 6 neerubiopsiat, kus kõigis oli povidoon kogunenud tubulaar-interstitsiaalsesse piirkonda. Ülejäänud 8 juhtumil neerubiopsia puudus, kuid povidoon oli kogunenud muudesse kudedesse. 5 patsiendil teatati luukoe lagunemisest ja/või luuüdi kahjustusest (sh aneemiast) ning biopsial leiti povidooni kogunemine luuüdisse. Viiest patsiendist ühel esines luuüdi biopsial ligikaudu 90% ulatuses histiotsüütiline infiltratsioon, mis on iseloomulik povidooni kogunemisele, ja erütropoeesiks olemasolevat luuüdi oli ainult ligikaudu 5%. Patoloogilisi luumurde täheldati viiest patsiendist kahel, kellel samuti olid luukoes povidooni ladestused.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee märkis, et kõigil 15 juhtumil teatati ravimi tahtlikust väärkasutusest, ravimi kogunemisest ja ravimi ebaõigest manustamisviisist ning Norra piirkondlik ravimiohutuse järelevalve keskuse hinnangul olid need võib-olla või tõenäoliselt seotud povidooni süstimisega. Enamik patsiente osaleb praegu või osales varem opioid-asendusravi programmides. 12 patsiendi korral 15st oli tõendatud, et neile oli määratud või nad olid kasutanud metadooni (uriiniproov või patsiendi kinnitus). Ülejäänud 3 patsiendi kohta see teave puudus. 9 juhul teatati süstitud

uimastite varasemast väärkasutamisest, nendest 8 juhul ka suukaudse metadooni varasemast süstimisest.

Kirjandusandmete järgi on povidooni ladestuste ja neerupuudulikkuse seos hästi tõestamata. Samas on piisavalt tõestatud povidooni ladestuste ja luuüdi kahjustuste ning luumurdude põhjuslik seos, samuti näib patofüsioloogiline mehhanism olevat seotud ladestuste ja luuüdi konkurentsiga ruumi pärast (Képes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

Intravenoosse povidooni jaotumist ja eliminatsiooni on põhjalikult uuritud ja mitmesuguse molekulmassiga radiomärgistatud povidooni uuringud on näidanud, et polümeeride kliirens pärast intravenoosset manustamist oleneb molekulmassist. Üldiselt arvatakse, et parenteraalselt manustatud väikese molekulmassiga povidoon ($M_w < 25\,000$) elimineerub kiiresti neerude kaudu: glomeerulid suudavad elimineerida mõne ööpäeva jooksul kogu povidooni molekulmassiga kuni 40 000; tervete inimeste normaalsed glomeerulid on povidoonile molekulmassiga $> 70\,000$ suhteliselt läbimatud (samas nefrootilise haigusega inimestel oli suuremate molekulide permeaablus suurem); retikuloendoteliaalsüsteemi ei läbi molekulid molekulmassiga üle 110 000 (Ravin *et al.* 1952; Hulme ja Hardwicke 1968). Nii koguneb intravenooselt manustatud suure molekulmassiga povidoon ning kirjanduses on teatatud povidooni ladestumisest elunditesse ja kudedesse (eelkõige luuüdise ja luukoosse) pärast olulist intravenoosset manustamist, mis tekitab n-ö povidooni ladestumise haiguse (Képes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

Seoses povidooni sisaldavate metadoonravimite andmete läbivaatamisega märkis ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et suure molekulmassiga povidooni esines ainult ühes suukaudses metadoonilahuses, mida manustati annuses 2 mg/ml (sisaldab 11,7 mg/ml suure molekulmassiga K90-povidooni). Kui seda suukaudset lahust süstitakse korduvalt, jääb povidoon püsivalt organismi ja koguneb elunditesse ja kudedesse, tekitades potentsiaalselt suurt kahju. Samuti märgiti, et metadoonravimi väärkasutamine seda süstides on sihtpopulatsioonis olemuslik risk ja süstivatest narkomaanidest süstivad suukaudset metadooni 5,0% kuni 79,5% (Winstock *et al.* 2010, Guichard *et al.* 2003, Waldvogel *et al.* 2005, Judson G *et al.* 2010 ja Vlahov D *et al.* 2007), kusjuures alateatamist peeti tõenäoliseks.

Kuigi väärkasutatavat metadoonitoodet ei saa konkreetselt kinnitada, võib oletada Lääne-Norra toote kättesaadavuse ja kasutusmustril põhjal, et täheldatud rasked kõrvalnähud (nt aneemia ja luuüdi kahjustus) põhjustas povidooni ladestumine nende narkomaanide organismis, kes on väärkasutanud povidoon K90-t sisaldavaid suukaudseid metadoonilahuseid.

Suukaudsetesse metadoonilahustesse povidoon K90 lisamise algne eesmärk oli suurendada viskoossust ja vähendada väärkasutamist süstides. Olemasolevad andmed aga ei näita povidooni efektiivsust selle riski leevendamisel. Kõnealuse suukaudse metadoonilahuse ravimiteave juba sisaldab selget nõuannet, et ravimit ei tohi süstida. Kaaluti ka täiendavate hoiatuste lisamist märgistusele, kuid otsese teabe andmine patsientidele on keerukas küsimus ja ekspertide sõnul on ebatõenäoline, et sellised meetmed minimeerivad süstimisriski. Arutati iga annuse manustamist järelevalve all, kuid seda oleks raske kasutada igapäevases opioid-asendusravi praktikas ning sellega kaasneksid režiimi rasked rikkumised. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee järeldas seega, et täiendavad riskiminimeerimismeetmed ei suudaks leevendada teadaolevat riski, et sihtpopulatsioon väärkasutab ravimit, ning seonduvat potentsiaalset riski kahju, mida põhjustab suure molekulmassiga povidooni (K90) süstimine.

Arvestades teatatud raskeid kõrvalnähte, sealhulgas luuüdi kahjustust (nt aneemia) ja patoloogilisi luumurde ning ka suure molekulmassiga povidooni akumulierumist süstimise korral ning samuti teadvustatud olukorda, et hästi teada olevat sihtpopulatsioonis väärkasutamise riski on keerukas adekvaatselt leevendada, järeldas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et ainet povidoon K90 sisaldava suukaudse metadoonilahuse kasulikkus ei ole enam suurem kui sellega seotud

riskid. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovib seepärast ravimi müügiluba peatada. Peatamise lõpetamiseks tuleb ravimi koostist väärkasutamispotentsiaali arvestades muuta.

Väikese molekulmassiga povidooni (K25 või K30) sisaldavad metadoonitablid

Läbivaatamisega seotud teised povidooni sisaldavad metadoonravimid on tabletid ja need sisaldavad väiksema molekulmassiga povidooni (nt K25, K30, samuti väiksemas koguses), mis elimineerub neerude kaudu ja eeldatavasti ei jää organismi. Neid ravimeid ei seostata seepärast suure molekulmassiga povidooni sisaldavate suukaudsete lahuste potentsiaalse kahjuga.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee järeltas, et kõnealuste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui ravimiteavet muudetakse, ühtlustades ja tugevdades sõnumit, et tabletid on ette nähtud ainult suukaudseks manustamiseks ja neid ei tohi süstida.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel alused

Arvestades, et

- Riskihindamiskomitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase esildise povidooni sisaldavate suukaudsete metadoonipreparaatide kohta.
- Riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik avaldatud kirjandusest, prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest ning turustamisjärgsest kogemusest pärit olemasolevad povidooni sisaldavate metadoonpreparaatide ohutusandmed, müügiloo hoidjate kirjalikud ja suulised selgitused, ekspertide ajutise nõuanderühma koosoleku tulemused ning sidusrühmade märkused eelkõige riskide kohta, mis on seotud ravimite väärkasutamisega süstimise teel, mis on sihtpopulatsioonis hästi teada risk.
- Riskihindamiskomitee vaatas läbi endistel või praegustel süstivatel narkomaanidel esinenud juhtumite, sh surmajuhumite teated ja võttis teadmiseks rasked kõrvalnähud, mille iseloom (sh luuüdis seotud kõrvaltoimed ja patoloogilised luumurrud) viitas povidooni kogunemisele, ning märkis, et biopsial on täheldatud povidooni ladestumist elunditesse ja kudedesse. Enamasti kinnitati metadoonravi määramist ja neist mõnel juhul kinnitati ka suukaudse metadooni süstimist.
- Riskihindamiskomitee oli arvamisel, et olemasolevad prekliinilised ja kliinilised andmed tõendavad, et süstitud suure molekulmassiga povidoon (>110 000) jääb tõenäoliselt püsivalt organismi, eelkõige luuüdisse ja luukoosse. See põhjustab n-ö povidooni ladestumise haiguse, mis võib tekitada suurt kahju. On andmeid, et väiksema molekulmassiga povidoon (<25 000) elimineerub kergesti, kuid suurema molekulmassiga povidoon (>110 000) ei elimineeru või (>70 000) elimineerub ainult osaliselt.

Suure molekulmassiga (K90) povidooni sisaldav suukaudne metadoonilahus

- Riskihindamiskomitee märkis, et suure molekulmassiga povidooni esines ainult ühes suukaudses metadoonilahuses, mida manustati annuses 2 mg/ml ja mis sisaldab K90-povidooni keskmise molekulmassiga 1 100 000. Suure molekulmassiga povidooni (>110 000) neerude kaudu ei elimineeru, seetõttu jääb see korduva süstimise korral organismi ja võib põhjustada rasket kahju.
- Riskihindamiskomitee märkis, et sihtpopulatsioonis on suukaudsete metadoonravimite väärkasutamine süstides on hästi teada risk, mille kohta on kirjandusandmeid.
- Riskihindamiskomitee märkis, et kahju võimalikkust tuleb tõenäoliselt seostada suure molekulmassiga ainet povidoon K90 sisaldavate suukaudsete metadoonilahuste väärkasutamisega.

- Riskihindamiskomitee märkis, et kavandatud riskiminimeerimismeetmed (ravimiteabe uuendamine) ei suudaks leevendada teadaolevat riski, et sihtpopulatsioon väärkasutab ravimit, ning seonduvat potentsiaalset rasket kahju, mida põhjustab suure molekulmassiga povidooni (K90) süstimine.
- Olemasolevate andmete alusel järeldas riskihindamiskomitee, et direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt ei ole ainet povidoon K90 sisaldavate suukaudsete metadoonilahuste kasulikkuse ja riski tasakaal soodne.
- Riskihindamiskomitee arutas proportsionaalset reaktsiooni kahjude andmetele.

Selle tulemusena soovib ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107j lõike 3 sätete kohaselt peatada suure molekulmassiga povidooni (K90) sisaldava suukaudse metadoonilahuse müügiload.

Müügiloa peatamise otsuse lõpetamiseks peavad riikide pädevad asutused veenduma, et müügiloa hoidja on täitnud järgmised tingimused.

Müügiloa hoidjad peavad ravimi koostist väärkasutamispotentsiaali arvestades muutma.

Väikese molekulmassiga povidooni (K25 või K30) sisaldavad metadoonitablid

- Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee märkis, et metadoonitablettides sisalduva väikese molekulmassiga povidooni (K25 või K30) süstimisel elimineerub see eeldatavasti kergesti ning ei kogune organismi, mispärast seda ei seostata suure molekulmassiga povidooni sisaldavate suukaudsete lahuste võimaliku ohtlikkusega.
- Riskihindamiskomitee järeldas, et kõnealuste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, kui ravimiteavet muudetakse, ühtlustades ja tugevdades sõnumit, et tabletid on ette nähtud ainult suukaudseks manustamiseks ja neid ei tohi süstida.

Selle tulemusena soovib ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107j lõike 3 sätete kohaselt muuta väikese molekulmassiga povidooni (K25 või K30) sisaldavate suukaudsete metadoonitablettide müügilube.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma kokkulepe

Pärast direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohast tutvumist ravimiohutuse riskihindamise komitee 23. juuli 2014 soovitustega jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kokkuleppele peatada suure molekulmassiga povidooni (K90) sisaldava suukaudse metadoonilahuse müügiluba. Müügilubade peatamise tühistamise tingimused on IV lisas.

Samuti jõudis koordineerimisrühm kokkuleppele muuta väikese molekulmassiga povidooni (K25 või K30) sisaldavate metadoonitablettide müügilubade tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused on esitatud III lisas.

Koordineerimisrühma seisukoha rakendamise ajakava on V lisas.