

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A szájon át alkalmazandó, povidon tartalmú metadon készítmények tudományos értékelésének általános összefoglalása

A metadon egy szintetikus opioid. A metadont a mérsékelttől súlyosig terjedő fájdalom kezelésére, valamint az opioid dependencia fenntartó/szubsztitúciós gyógyszereként alkalmazzák. A metadon kezelést egy szélesebb körű rehabilitációs program, az opioid szubsztitúciós terápia (OST) keretében kell alkalmazni.

2014. április 2-án a norvég gyógyszerügynökség, a NOMA betérjesztési eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint a povidon tartalmú, szájon át alkalmazandó, metadon tartalmú gyógyszerek vonatkozásában, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja felül valamennyi, az Európai Unióban engedélyezett, polivinil-pirrolidon (ismertebb nevén povidon vagy PVP) tartalmú metadon gyógyszer előny-kockázat profilját, és tegye meg ajánlását a kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) részére a biztonságos és hatékony alkalmazás biztosításához szükséges esetleges intézkedésekről, valamint hogy ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. Az orális, povidon tartalmú metadon gyógyszerek felülvizsgálata 2014. április 10-én kezdődött a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint. A NOMA határozatát követte, amely Norvégiában a korábbi és jelenlegi drogfüggőknél jelentkező, súlyos nem kívánatos eseményekről szóló beszámolók alapján felfüggesztette a nemzeti piacon jelen lévő egyetlen metadon tartalmú belsőleges oldatot, amely povidont tartalmaz.

A povidon egy segédanyag, amely különböző molekulaméreteken van forgalomban K12 (alacsony molekulatömeg [Mw], átlagos Mw ~ 2000) és K20 (magas Mw, átlagos Mw 1 100 000) között. Leggyakrabban belsőleges oldatokban alkalmazzák (K90) viszkozitásnövelő szerként, vagy tablettákban kötőszerként (például K25, K30).

A jelen betérjesztési eljárásban elismerték a metadon hatékonyságát az OST során. A fenntartó metadon terápia általános hatékonysága igazolt a szakirodalomban, és számos cikkben tárgyalták. A flexibilis dózisz, fenntartó metadon terápia a dependens opioid használóknál klinikailag hatékonyabb, mint a gyógyszermentes kezelés.

Magas molekulatömegű povidon (K90) tartalmú metadon belsőleges oldat

A PRAC áttekintette az összes, rendelkezésre álló biztonságossági adatot, különösen a szájon át adandó, povidon tartalmú metadon készítményekkel injekció formájában való visszaéléssel kapcsolatos kockázatokat illetően. A felülvizsgálat 15 súlyos szövődmény esetét vette figyelembe Norvégiában. Az esetek korábbi vagy jelenlegi injekciós droghasználókat érintettek 24-53 éves kor között. Veseelégtelenséget jelentettek 14 esetben. A biológiai minták festése minden esetben alátámasztja azt a következtetést, miszerint a povidon felhalmozódott az érintett szervekben. Hat vesebiopsziát mutattak be, ezek mindegyike povidon lerakódást igazolt a tubuláris-intersticiális régióban. A másik nyolc esetben nem történt vesebiopszia, azonban povidon lerakódást detektáltak az egyéb szövetekből vett mintákban. Öt betegnél csontkárosodás és/vagy csontvelő érintettség (többek között anémia) jelentkezett, a biopsziák eredménye pedig a povidon felhalmozódását mutatta ki a csontvelőben. Az öt beteg egyikénél a csontvelő biopszia körülbelül 90%-os, a povidon lerakódásra karakterisztikus hisztiocita infiltrációt, valamint a csontvelőnek csupán körülbelül 5%-át kitevő vérvérképzést mutatott. Patológiaiás töréseket figyeltek meg az öt beteg közül kettőnél, povidon lerakódásokkal a csontszövetben is.

A PRAC úgy vélte, hogy mind a 15 esetben „droggal való szándékos visszaélésről”, „termék lerakódásról” és „nem megfelelő módon alkalmazott drogról” számoltak be, és a norvég regionális farmakovigilanciái központ azokat a povidon injekciójával valószínűleg vagy vélhetőleg kapcsolatos ügyekként értékelte. A legtöbb beteg jelenleg vagy korábban OST programban vett részt. A 15 beteg közül 12 esetében voltak bizonyítékok arra, hogy metadont írtak fel nekik, vagy azt használták (vizeletminta vagy a beteg állítása). A másik három betegnél ez az információ hiányzott. Kilenc esetben injekcióban beadott anyaggal való drog abúzust azonosítottak, és a kilenc közül nyolcnál a szájon át adandó metadon injekcióban történő beadása szerepelt a kórtörténetben.

A tudományos szakirodalomból rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a povidon lerakódás és a vesekárosodás közötti összefüggést nem igazolták megfelelően. Ugyanakkor a povidon lerakódások, valamint a csontvelő elégtelenség és a csonttörések közötti ok-okozati kapcsolatot ésszerűen igazolták, és úgy tűnik, hogy a patofiziológiai mechanizmus kapcsolatban áll a lerakódások és a csontvelő térbeli versengésével (Kepes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

Az intravénásan beadott povidon eloszlását és eliminációját megfelelően tanulmányozták, és a radioaktívan jelölt, különböző molekulatömegű povidonnal végzett vizsgálatokban igazolták, hogy az intravénás adagolást követően a polimerek *clearance*-e a molekulatömegtől függ. Általánosan elfogadott, hogy parenterális alkalmazás után az alacsony molekulatömegű povidont ($M_w < 25\,000$) a vese könnyen kiválasztja: a glomerulus néhány napon belül képes kiválasztani minden, 40 000 és ennél kisebb molekulatömegű povidont. Egészséges embernél a normális glomerulus relatíve átjárhatatlan a 70 000 feletti molekulatömegű povidon számára (azonban nefrózisban szenvedő betegeknek a nagyobb molekulák esetén a permeabilitás növekszik); a retikuloendoteliális rendszer (RES) visszatartja a 110 000 feletti molekulatömegű molekulákat (Ravin *et al.* 1952; Hulme és Hardwicke 1968). A nagy molekulatömegű povidon ezért felhalmozódik, ha intravénásan adják be, és a szakirodalomban povidon lerakódásról számoltak be a szervekben és szövetekben (főként csontvelő és csontszövet) a tartós intravénás alkalmazást követően, amely „povidon tárolási betegséghez” vezet (Kepes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

A povidon tartalmú metadon készítmények felülvizsgálatának keretében a PRAC úgy vélte, hogy a magas molekulatömegű povidon kizárólag a 2 mg/ml dózisú metadon belsőleges oldatban volt jelen (11,7 mg/ml magas molekulatömegű povidont, K90-et tartalmaz). Amennyiben ezt a belsőleges oldatot ismételtén injekcióban adják be, a povidon tartósan retineálódik, és felhalmozódik a szervekben és szövetekben, ami potenciálisan súlyos károsodást okoz. Azt is megállapították, hogy a metadon készítményekkel injekcióként való visszaélés a célcsoporttal együtt járó kockázat, a bizonyítékok azt igazolták, hogy a szájon át adandó metadon injekcióban történő beadása az injekciós droghasználók között 5,0-79,5% között mozog (Winstock *et al.* 2010, Guichard *et al.* 2003, Waldvogel *et al.* 2005, Judson G *et al.* 2010, és Vlahov D *et al.* 2007), és valószínűsíthető az aluljelentés.

Bár a metadon terméknevét biztonsággal nem lehet megerősíteni, a készítmény elérhetősége és a nyugat-norvégiai alkalmazási mintázat alapján azt gyanítják, hogy a megfigyelt, súlyos nem kívánatos reakciókat (például anémia és csontvelő eltérés) a povidon lerakódás okozta azoknál a droghasználóknál, akik visszaéltek a povidon K90-et tartalmazó, orális metadon oldatokkal.

A povidon K90 hozzáadását az orális metadon oldatokhoz eredetileg a viszkozitás növelésére és az injekcióként való visszaélés kockázatának csökkentésére szánták. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok nem igazolják a povidon hatékonyságát a kockázat csökkentésében. Ennek a metadon belsőleges oldatnak a terméktájékoztatója már tartalmaz világos utasítást arra vonatkozóan, hogy nem szabad injekcióban beadni. Kiegészítő figyelmeztetéseket is mérlegeltek a címkében, azonban a betegek számára szóló közvetlen tájékoztatás kihívást jelent, és a szakértők szerint az ilyen intézkedések valószínűleg nem csökkentik tovább az injekcióban való beadás kockázatát. Szóba kerül minden egyes dózis felügyelet melletti alkalmazása is, azonban ezt nehéz lenne következetesen

beépíteni a napi OST gyakorlatba, és az együttműködés súlyos zavarához vezetne. Ezért a PRAC úgy vélte, hogy a kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések a kezelni szánt célpopulációban nem csökkenthetnék a visszaélés ismert kockázatát, sem az ezzel társuló, a nagy molekulatömegű povidon (K90) injekciója által okozott, potenciálisan súlyos károsodást.

Figyelembe véve a jelentett, súlyos nem kívánatos reakciókat, beleértve a csontvelő érintettségét (például anémiát) és a patológiás töréseket, valamint az injekcióban beadott, nagy molekulatömegű povidon lehetséges felhalmozódását, a célcsoportban a visszaélés jól ismert kockázatának megfelelő csökkentésében elismert nehézség mellett a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a povidon K90 tartalmú metadon belsőleges oldatok előnyei már nem haladják meg a kockázatokat. Ezért a PRAC javasolta a készítmény felfüggesztését. A felfüggesztés visszavonása érdekében a készítményt megfelelő módon újra kell formulálni, figyelembe véve a visszaélés lehetőségét.

Alacsony molekulatömegű povidon (K25 vagy K30) tartalmú metadon tabletták

A felülvizsgálatban érintett egyéb, povidon tartalmú metadon készítmények tabletták, és alacsonyabb molekulatömegű (például K25, K30, és kisebb mennyiségű) povidont tartalmaznak, amelyről ismeretes, hogy a vese választja ki, és ezért várhatóan nem retineálódik a szervezetben. Ezért ezekhez a készítményekhez nem kapcsolódik a magas molekulatömeget tartalmazó belsőleges oldatok lehetséges károsító hatása.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezeknek a készítményeknek az előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy módosításokat illesztenek be a terméktájékoztatóba annak az üzenetnek a harmonizációja és megerősítése érdekében, miszerint a tabletták kizárólag szájon át történő alkalmazásra szolgálnak, és tilos azokat injekcióban beadni.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a povidon tartalmú, szájon át alkalmazandó, metadon gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette a publikált szakirodalomból, preklinikai és klinikai vizsgálatokból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatból származó összes rendelkezésre álló adatot a povidon tartalmú, szájon át alkalmazandó, metadon gyógyszerek biztonságosságára vonatkozóan, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokat, az *ad hoc* szakértői tanácsadó csoport ülésének eredményét, valamint az érdekelt felek beadványait, különösen a készítmények injekcióban való visszaélésével kapcsolatos kockázatokat, amely egy jól ismert kockázat a célpopulációban.
- A PRAC vizsgált esettanulmányokat, köztük halálos kimenetelűeket is, korábbi és jelenlegi injekciós droghasználók esetén, és súlyos nem kívánatos hatásokat észlelt, amelyek természete (beleértve a csontvelő szövődeményeket és a patológiás töréseket) következetes volt a povidon felhalmozódásával, továbbá azt is megállapította, hogy a biopsziás mintákban povidon lerakódást láttak a szervekben és szövetekben. A legtöbb esetben megerősíthető a metadon felírása vagy alkalmazása, míg néhányan bevallották az orális metadon injekcióban történő beadását.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló preklinikai és klinikai adatok bizonyítják, hogy a magas molekulatömegű povidon (>110 000) injekcióban beadva valószínűleg tartósan retineálódik a szervezetben, főként a csontvelőben és a csontszövetben. Ez „povidon tárolási betegséghez” vezet, amely súlyos károsodást okozhat. Bizonyítékok vannak arra, hogy az

alacsonyabb molekulatömegű povidon (<25 000) könnyen kiválasztódik, míg a magasabb molekulatömegű povidon (>110 000) nem, vagy (>70 000) csak részben választódik ki.

Magas molekulatömegű povidon (K90) tartalmú metadon belsőleges oldat

- A PRAC megállapította, hogy a magas molekulatömegű povidon csupán egyetlen, 2 mg/ml dózisú metadon belsőleges oldatban volt jelen, amely 1 100 000 átlagos molekulatömegű povidon K90-et tartalmaz. A magas molekulatömegű povidon (>110 000) nem választódik ki a vesében, ezért ismételt injekciók esetén retineálódik a szervezetben, és súlyos károsodáshoz vezethet.
- A PRAC megállapította, hogy a szájon át adandó metadon készítményekkel injekciószerű visszaélés jól ismert a célpopulációban, amire bizonyíték lelhető a szakirodalomban.
- A PRAC úgy vélte, hogy a károsodás lehetősége valószínűleg a magas molekulatömegű povidon K90 tartalmú metadon belsőleges oldatokkal történő visszaéléshez társul.
- A PRAC úgy vélte, hogy a terméktájékoztatás frissítése érdekében javasolt kockázatminimalizáló intézkedések a kezelni szánt célpopulációban nem csökkenthetnék a visszaélés ismert kockázatát, sem az ezzel társuló, a nagy molekulatömegű povidon (K90) injekciója által okozott, potenciálisan súlyos károsodást.
- A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke szerint a povidon K90 tartalmú metadon belsőleges oldatok előny-kockázat profilja nem kedvező.
- A PRAC megvizsgálta a károsodás bizonyítékára adott arányos választ.

Ennek következtében a 2001/83/EK irányelv 107j. cikkének (3) bekezdése szerinti rendelkezéseknek megfelelően a PRAC javasolta a magas molekulatömegű povidon (K90) tartalmú metadon belsőleges oldat forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését.

A felfüggesztés visszavonása érdekében a tagállamok nemzeti illetékes hatóságai kötelesek biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja teljesítse az alábbi feltételeket:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek megfelelő módon újraformulálni a készítményt, figyelembe véve a visszaélés lehetőségét.

Alacsony molekulatömegű povidon (K25 vagy K30) tartalmú metadon tabletták

- A PRAC úgy vélte, hogy amennyiben a metadon tablettákban található, alacsony molekulatömegű povidont (K25 vagy K30) injekcióban adnák be, várható, hogy könnyen kiválasztódik, nem halmozódik fel, és ezért nem társul a magas molekulatömeget tartalmazó belsőleges oldatok lehetséges károsító hatásával.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezeknek a készítményeknek az előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy módosításokat illesztenek be a terméktájékoztatóba annak az üzenetnek a harmonizációja és megerősítése érdekében, miszerint a tabletták kizárólag szájon át történő alkalmazásra szolgálnak, és tilos azokat injekcióban beadni.

Ennek következtében a 2001/83/EK irányelv 107j. cikkének (3) bekezdése szerinti rendelkezéseknek megfelelően a PRAC javasolta az alacsony molekulatömegű povidon (K25 vagy K30) tartalmú metadon tabletták forgalomba hozatali engedélyének módosítását.

CMDh megállapodás

A CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján megvizsgálta a PRAC 2014. július 23-i ajánlását, és megállapodásra jutott a magas molekulatömegű povidon (K90) tartalmú metadon belsőleges oldatok forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztéséről. A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételét a IV. melléklet tartalmazza.

A CMDh továbbá megállapodásra jutott az alacsony molekulatömegű povidon (K25 vagy K30) tartalmú metadon tabletták forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról, amelyhez az alkalmazási előírásokba és a betegtájékoztatókba illesztendő módosítások a III. mellékletben szerepelnek.

A megállapodás végrehajtására vonatkozó ütemtervet az V. melléklet tartalmazza.