

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Geriamųjų metadono preparatų, kurių sudėtyje yra povidono, mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Metadonas yra sintetinis opioidas. Metadonas vartojamas gydant vidutinio stiprumo arba stiprų skausmą, taip pat kaip palaikomosios arba pakaitinės terapijos priemonė gydant priklausomybę nuo opioidų. Gydymas metadonu turėtų būti taikomas vykdant platesnio pobūdžio rehabilitacijos programą – pakaitinę opioidų terapiją (POT).

2014 m. balandžio 2 d. Norvegijos vaistų agentūra NOMA pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl geriamųjų vaistų su metadonu, kurių sudėtyje yra povidono, ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos valdymo komiteto (PRAC) peržiūrėti visų ES įregistruotų geriamųjų metadono preparatų, kurių sudėtyje yra polivinilpirolidono (kuris geriau žinomas kaip povidonas arba PVP), naudos ir rizikos santykį, taip pat pateikti rekomendaciją Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)) dėl priemonių, kurių būtina imtis siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą jų vartojimą bei patarti, ar nereikėtų panaikinti šių preparatų rinkodaros leidimo, jo keisti, sustabdyti jo galiojimo, ar šį rinkodaros leidimą reikėtų palikti. Geriamųjų metadono preparatų, kurių sudėtyje yra povidono, peržiūra pradėta 2014 m. balandžio 10 d., vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsniu. Ji pradėta po to, kai NOMA, remdamasi pranešimais apie Norvegijoje buvusiems ar esamiems narkomanams nustatytus sunkius nepageidaujamus reiškinius, nusprendė sustabdyti šalies rinkoje esančio vienintelio geriamojo metadono tirpalo, kurio sudėtyje yra povidono, rinkodaros leidimo galiojimą.

Povidonas – tai pagalbinė medžiaga, tiekiamą įvairių molekulinų dydžių preparatų forma – pradedant K12 (nedidelė molekulinė masė (Mm), vidutinė Mm ~ 2000) ir baigiant K90 (didelė Mm, vidutinė Mm – 1 100 000). Daugiausia povidonas naudojamas kaip klampą didinanti medžiaga (K90), gaminant geriamuosius tirpalus, arba kaip rišamoji medžiaga (pvz., K25, K30) – gaminant tabletes.

Šioje kreipimosi procedūroje metadono veiksmingumas taikant POT buvo pripažintas. Bendras palaikomojo gydymo metadonu veiksmingumas yra patvirtintas literatūroje ir iš naujo apžvelgtas keliuose straipsniuose. Palaikomoji kintamų dozių metadono terapija yra kliniškai veiksmingesnė už bevaistę priklausomų opioidų vartotojų terapiją.

Geriamasis metadono tirpalas, kurio sudėtyje yra didelės molekulinės masės povidono (K90)

PRAC peržiūrėjo visus turimus saugumo duomenis, ypač susijusius su rizika, kuri kyla, kai geriamieji metadono preparatai, kurių sudėtyje yra povidono, vartojami netinkamai, t. y. švirkščiami į veną. Peržiūrėta 15 sunkių nepageidaujamų reakcijų atvejų, užregistruotų Norvegijoje. Šie atvejai susiję su buvusiais arba esamais švirkščiamųjų narkotikų vartotojais nuo 24 iki 53 metų. Užfiksuota 14 inkstų nepakankamumo atvejų. Visais atvejais išvada, kad povidonas kaupėsi pažeistuose organuose, pagrįsta biologinių ėminių dažymo rezultatais. Pateikti šeši inkstų biopsijos mėginiai; visi jie patvirtino, kad tubulinėje ir intersticinėje srityje susidarė povidono nuosėdos. Kitais aštuoniais atvejais inkstų biopsija nebuvo atlikta, tačiau povidono nuosėdų aptikta kitų audinių biopsijos mėginiuose. Ištyrus penkis pacientus, nustatytas kaulinio audinio irimas ir (arba) kaulų čiulpų pažeidimas (įskaitant anemiją), be to, atlikus biopsiją, nustatyta povidono sankauptų kaulų čiulpuose. Vieno iš šių penkių pacientų kaulų čiulpų mėginyje nustatyta maždaug 90 % histiocitų infiltracija, kuri yra būdinga povidono nuosėdoms, ir tik maždaug 5 % kaulų čiulpų galėjo dalyvauti eritropoezėje. Du iš šių penkių pacientų patyrė patologinių lūžių, ir kauliniame audinyje taip pat buvo nustatyta povidono nuosėdų.

PRAC atsižvelgė į tai, kad visais šiais 15 atvejų pranešta apie „sąmoningą netinkamą vaisto vartojimą“, „preparato nuosėdas“ ir „netinkamu būdu vartotą vaistą“; Norvegijos regioninis farmakologinio

budrumo centras visus šiuos atvejus įvertino kaip galimai ar tikriausiai susijusius su povidono švirkštimu. Dauguma šių pacientų tuo metu arba anksčiau dalyvavo POT programose. Buvo duomenų (šlapimo ėminys arba paciento pareiškimas), patvirtinančių, kad 12 iš 15 pacientų metadonas buvo išrašytas arba jie vartojo šį preparatą. Apie kitus tris pacientus tokios informacijos nebuvo. Devyniais atvejais pacientai praeityje piktnaudžiavo psichotropinėmis medžiagomis, kurios buvo leidžiamos į veną, ir aštuoniais iš šių devynių atvejų nurodyta, kad buvo leidžiamas geriamasis metadonas.

Turimi mokslinė literatūra pagrįsti duomenys leidžia manyti, kad povidono nuosėdų sąsaja su inkstų pažeidimu nėra tvirtai įrodyta. Tačiau povidono nuosėdų priežastinis ryšys su kaulų čiulpų nepakankamumu ir skeleto lūžiais yra pakankamai tvirtai įrodytas, ir atrodo, kad patofiziologinis mechanizmas susijęs su erdvine nuosėdų ir kaulų čiulpų konkurencija (Kepes et al, 1993; Kuo et al, 1997; Dunn et al, 1998; Huang et al, 2012).

Į veną leidžiamo povidono pasiskirstymas ir eliminacija nuodugniai ištirti; tyrimai, kurių metu buvo naudojamas radioaktyviai pažymėtas įvairių molekulinų masių povidonas, parodė, kad polimerų klirensas po injekcijos į veną priklauso nuo molekulinės masės. Bendrai pripažįstama, kad parenteriniu būdu suvartotą nedidelės molekulinės masės povidoną ($M_m < 25\,000$) inkstai greitai pašalina – per kelias dienas glomerulai gali pašalinti visą 40 000 ar mažesnės M_m povidoną; sveiko žmogaus glomerulai, kurių veikla nesutrikusi, iš esmės nepralaidūs povidonui, kurio M_m didesnė nei 70 000 (nefroziniu sindromu sergančių žmonių glomerulų pralaidumas didesnėms molekulėms buvo didesnis); retikuloendotelinėje sistemoje užsilaiko molekulės, kurių $M_m > 110\,000$ (Ravin et al., 1952; Hulme ir Hardwicke, 1968). Todėl sušvirkštas į veną, didelės molekulinės masės povidonas kaupiasi, o literatūroje rašoma, kad į veną suleidus daug povidono, jis nusėda organuose ir audiniuose (visų pirma kaulų čiulpuose ir kauliniame audinyje), sukeldamas povidono kaupimosi ligą (angl. *povidone storage disease*) (Kepes et al., 1993; Kuo et al., 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

Metadono preparatų su povidonu peržiūros metu PRAC atsižvelgė į tai, kad didelės molekulinės masės povidono yra tik viename geriamajame metadono tirpale, kuris dozuojamas po 2 mg/ml (jame yra 11,7 mg/ml didelės molekulinės masės povidono K90). Pakartotinai sušvirkštus šio geriamojo tirpalo, povidonas visam laikui užsilaikytų organizme ir kauptųsi organuose bei audiniuose; tai gali smarkiai pakenkti žmogaus sveikatai. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad netinkamas metadono preparatų vartojimas, t. y. geriamųjų metadono preparatų leidimas į veną, yra šiai tikslinei populiacijai būdinga rizika; remiantis turimais duomenimis, taip elgiasi nuo 5 iki 79,5 % švirkščiamųjų narkotikų vartotojų (Winstock et al., 2010; Guichard et al, 2003; Waldvogel et al, 2005; Judson G et al, 2010 ir Vlahov D et al, 2007) ir manoma, kad tokių atvejų gali būti užregistruojama mažiau, nei jų iš tikrųjų yra.

Nors tiksliai patvirtinti, kokia tai metadono rūšis, neįmanoma, remiantis šio preparato prieinamumo duomenimis ir vartojimo ypatumais Vakarų Norvegijoje, įtariama, kad sunkus nepageidaujamas reakcijas (pvz., anemiją ir kaulų čiulpų veiklos sutrikimą) sukėlė povidono kaupimasis narkomanų, kurie netinkamai vartojo geriamuosius metadono tirpalus su povidonu K90, organizme.

Iš pradžių povidonas K90 buvo įtrauktas geriamųjų metadono tirpalų sudėtį siekiant padidinti jų klampą ir sumažinti jų švirkštimo riziką. Tačiau iš turimų duomenų matyti, kad povidonas nėra veiksmingas siekiant sumažinti šią riziką. Šio geriamojo metadono tirpalo preparato informaciniuose dokumentuose jau yra aiški informacija, kad šio preparato negalima švirkšti. Toliau buvo apsvaistyta galimybė etiketėje pateikti papildomus įspėjimus, tačiau tiesioginę pacientams skirtą informaciją sunku suprasti ir, pasak ekspertų, mažai tikėtina, kad tokios priemonės dar labiau sumažins šio geriamojo preparato švirkštimo riziką. Taip pat buvo aptarta galimybė kiekvieną vaisto dozę vartoti prižiūrint specialistams, tačiau šią rekomendaciją būtų sunku įgyvendinti kasdienėje POT praktikoje ir daugelis pacientų vangiai laikytųsi gydymo plano. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad papildomomis rizikos mažinimo priemonėmis sumažinti žinomos netinkamo šių preparatų vartojimo rizikos numatytoje

tikslinėje populiacijoje ir susijusios galimos didelės žalos, kurią gali padaryti sušvirkštas didelės molekulinės masės povidonas (K90), nepavyktų.

Atsižvelgdamas į užregistruotas sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant kaulų čiulpų pažeidimą (pvz., anemiją) ir patologinius lūžius, taip pat į sušvirkšto didelės Mm povidono kaupimosi galimybę bei pripažįstamus sunkumus siekiant pakankamai sumažinti gerai žinomą netinkamo vartojimo riziką tikslinėje populiacijoje, PRAC priėjo prie išvados, kad geriamojo metadono tirpalo, kurio sudėtyje yra povidono K90, nauda nebėra didesnė už keliamą riziką. Todėl PRAC rekomenduoja sustabdyti šio preparato rinkodaros leidimo galiojimą. Siekiant atnaujinti sustabdytą rinkodaros leidimo galiojimą, atsižvelgiant į netinkamo šio preparato vartojimo galimybę, reikėtų atitinkamai pakeisti jo sudėtį.

Metadono tabletės, kurių sudėtyje yra nedidelės molekulinės masės povidono (K25 arba K30)

Kiti į peržiūros procedūrą įtraukti metadono preparatai su povidonu – tai tabletės, kurių sudėtyje yra mažesnės Mm povidono (pvz., K25, K30, taip pat mažiau šios medžiagos); yra žinoma, kad toks povidonas pašalinamas iš inkstų, todėl neturėtų užsilaikyti organizme. Todėl šie preparatai nesiejami su žalos, kurią gali padaryti geriamieji tirpalai, kurių sudėtyje yra didelės Mm povidono, galimybe.

PRAC priėjo prie išvados, kad šių preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu jų preparato informaciniuose dokumentuose bus padaryti pakeitimai, kuriais numatyta suderinti ir įtaigiau suformuluoti informaciją, kad tabletės skirtos vartoti tik per burną ir kad jų negalima švirkšti.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl geriamųjų metadono preparatų, kurių sudėtyje yra povidono;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus literatūroje publikuotus, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų ir po pateikimo rinkai surinktus duomenis apie geriamųjų metadono vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra povidono, saugumą, taip pat rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktus atsakymus, *ad hoc* patiriamosios grupės posėdžio rezultatus ir suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, visų pirma susijusią su šioje tikslinėje populiacijoje gerai žinoma rizika, kuri kyla, kai šie preparatai vartojami netinkamai, t. y. švirkščiami į veną;
- PRAC apsvaustė pranešimus apie pavienius atvejus, įskaitant mirtinus atvejus, susijusius su buvusiais arba esamais švirkščiamųjų narkotikų vartotojais, ir atsižvelgė į sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurių pobūdis (įskaitant nepageidaujamą poveikį kaulų čiulpams ir patologinius lūžius) atitiko povidono kaupimosi charakteristikas, taip pat atsižvelgė į tai, jog povidono kaupimasis organuose ir audiniuose nustatytas atlikus biopsiją. Dauguma atvejų galima patvirtinti, kad pacientams metadonas buvo išrašytas arba kad jie vartojo metadoną, taip pat kai kurie iš šių pacientų prisipažino švirkštęsi geriamąjį metadoną;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenys patvirtina, jog suleidus didelės molekulinės masės povidono (>110 000), yra didelė tikimybė, kad jis visam laikui pasiliks žmogaus organizme, ypač kaulų čiulpuose ir kaulų audinyje. Tai sukelia povidono kaupimosi ligą, kuri gali smarkiai pakenkti pacientui. Yra duomenų, patvirtinančių, kad mažesnės molekulinės masės povidonas (<25 000) greitai pašalinamas iš organizmo, tačiau didesnės Mm povidonas nepašalinamas (>110 000) arba pašalinamas tik iš dalies (>70 000);

Geriamasis metadono tirpalas, kurio sudėtyje yra didelės molekulinės masės povidono (K90)

- PRAC atsižvelgė į tai, kad didelės molekulinės masės povidono buvo tik viename po 2 mg/ml dozuojamame geriamajame metadono tirpale, kuriame yra povidono K90, kurio vidutinė molekulinė masė siekia 1 100 000. Didelės Mm povidono (>110 000) inkstai nepašalins, todėl po pakartotinių tirpalo injekcijų ši medžiaga užsilaikys organizme ir gali sunkiai pakenkti žmogaus sveikatai;
- PRAC atsižvelgė į tai, kad netinkamo geriamųjų metadono preparatų vartojimo, t. y. jų švirkštimo į veną rizika yra gerai žinoma tikslinėje populiacijoje, ir ją patvirtina literatūroje pateikiami duomenys;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog labiausiai tikėtina žalos galimybė siejama su netinkamu geriamųjų metadono tirpalų, kurių sudėtyje yra didelės molekulinės masės povidono K90, vartojimu;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad rizikos mažinimo priemonėmis, kuriomis pasiūlyta atnaujinti preparato informacinius dokumentus, negalima sumažinti žinomos netinkamo šių preparatų vartojimo rizikos numatytoje tikslinėje populiacijoje ir susijusios galimos didelės žalos, kurią gali padaryti sušvirkštas didelės molekulinės masės povidonas (K90);
- remdamasis turimais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, geriamųjų metadono tirpalų, kurių sudėtyje yra povidono K90, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;
- PRAC apsvairstė atitinkamą atsaką į žalą patvirtinančius duomenis.

Dėl šių priežasčių, PRAC, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107j straipsnio 3 dalies nuostatomis, rekomenduoja sustabdyti geriamojo metadono tirpalo, kurio sudėtyje yra didelės molekulinės masės povidono (K90), rinkodaros leidimų galiojimą.

Kad būtų galima atnaujinti sustabdytą rinkodaros leidimų galiojimą, valstybių narių nacionalinės kompetentingos institucijos privalo patikrinti ir patvirtinti, kad rinkodaros leidimo turėtojas įvykdė toliau nurodytas sąlygas.

Rinkodaros leidimo turėtojai, atsižvelgdami į netinkamo šio preparato vartojimo galimybę, turėtų atitinkamai pakeisti jo sudėtį.

Metadono tabletės, kurių sudėtyje yra nedidelės molekulinės masės povidono (K25 arba K30)

- PRAC laikėsi nuomonės, kad į veną sušvirkštus metadono tabletes esančio nedidelės molekulinės masės povidono (K25 arba K30), jis turėtų būti greitai pašalintas iš organizmo ir neturėtų kauptis, todėl jis nesusijęs su žalos, kurią gali padaryti geriamieji tirpalai, kurių sudėtyje yra didelės Mm povidono, galimybe.
- PRAC priėjo prie išvados, kad šių preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu jų preparato informaciniuose dokumentuose bus padaryti pakeitimai, kuriais numatyta suderinti ir įtaigiau suformuluoti informaciją, kad tabletės skirtos vartoti tik per burną ir kad jų negalima švirkšti.

Dėl šių priežasčių, PRAC, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107j straipsnio 3 dalies nuostatomis, rekomenduoja pakeisti metadono tablečių, kurių sudėtyje yra nedidelės molekulinės masės povidono (K25 arba K30), rinkodaros leidimus.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC 2014 m. liepos 23 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) nutarė sustabdyti geriamojo metadono tirpalo, kurio sudėtyje yra didelės

molekulinės masės povidono (K90), rinkodaros leidimų galiojimą. Sustabdyto rinkodaros leidimų galiojimo atnaujinimo sąlyga išdėstyta IV priede.

Taip pat CMD(h) susitarė dėl metadono tablečių, kurių sudėtyje yra nedidelės molekulinės masės povidono (K25 arba K30), rinkodaros leidimų sąlygų keitimo; pakeitimai, kurie turėtų būti padaryti preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje, išdėstyti III priede.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas V priede.