

Anness II

Konkluzjonijet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti tal-methadone għall-użu orali li fihom povidon

Methadone huwa opjojdi sintetiku. Methadone jintuża fil-kura ta' uġiġ moderat għal qawwi u jintuża wkoll bħala medikazzjoni ta' manutenzjoni/sostituzzjoni fil-ġestjoni tad-dipendenza fuq l-opjojdi. Il-kura b'methadone għandha tingħata fil-kuntest ta' programm usa' ta' riabilitazzjoni, terapija ta' sostituzzjoni bl-opjojdi (OST).

Fit-2 ta' April 2014, l-Aġenzija Norveġiża tal-Mediċini, NOMA, tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE fir-rigward ta' mediċini li fihom methadone għall-użu orali li fihom povidon fejn talbet lill-PRAC jirrevedi l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju tal-mediċini orali kollha tal-methadone li fihom polivinilpirrolidon (magħruf l-aktar bħala povidon jew PVP) awtorizzati fl-UE u biex jagħmel rakkomandazzjoni lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għall-Għarfien Reċiproku u l-Proċeduri. Deċentralizzati – Uman (CMDh) dwar kwalunkwe miżuri meħtieġa biex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv, u dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal dawn il-prodotti għandhiex tinżamm, tiġi varjata, sospiża jew irtirata. Ir-reviżjoni tal-mediċini orali tal-methadone li fihom povidon bdiet fl-10 ta' April 2014 skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE. Hija kienet ġejja wara d-deċiżjoni tan-NOMA li tissospendi l-unika soluzzjoni orali li fiha methadone li fiha povidon preżenti fis-suq nazzjonali, abbażi ta' rapporti ta' avvenimenti avversi serji f'persuni li preċedement jew li attwalment jabbużaw mid-drogi fin-Norveġja.

Povidon huwa eċċipjent disponibbli f'varjetà ta' daqsijiet molekulari differenti minn K12 (piż molekulari baxx (Mw), medju Mw ~ 2000) għal K90 (Mw għoli, Mw medju 1,100,000). Jintuża prinċipalment f'soluzzjonijiet orali (K90) bħala aġent li jżid il-viskożità, jew bħala aġent li jgħaqqad (eż. K25, K30) fil-pilloli.

L-effikaċja ta' methadone f'OST kienet rikonoxxuta f'din il-proċedura ta' riferiment. L-effikaċja ġenerali tal-kura ta' manteniment b'methadone hija stabbilita fil-letteratura u ġiet riveduta f'diversi artikoli. Terapija ta' manteniment b'dożi flessibbli ta' methadone hija klinikament aktar effikaċi minn terapija mingħajr ebda bil-mediċini f'utenti dipendenti fuq l-opjojdi.

Soluzzjoni orali ta' methadone li fiha povidon b'piż molekulari għoli (K90)

Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli dwar is-sigurtà, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskji assoċjati mal-użu ħażin permezz ta' injezzjoni ta' prodotti tal-methadone għall-użu orali li fihom povidon. Ir-reviżjoni qieset 15-il każ ta' reazzjonijiet avversi serji rrapportati fin-Norveġja. Il-każijiet kienu jittrattaw persuni li qabel kienu jew li attwalment jinjettaw id-droga, b'etajiet ivarjaw minn 24 sa 53 sena. Kienu rrapportati erbatax (14)-il każ ta' insuffiċjenza renali. Fil-każijiet kollha, it-tilwim tal-kampjuni bijoloġiċi jappoġġja l-konklużjoni li povidon akkumula fl-organi affettwati. Ġew ipprezentati sitt bijopsiji tal-kliewi u kollha urew depożiti ta' povidon fiż-żona tubulari interstizjali. Għat-tmien każijiet l-oħra, ma kienx hemm bijopsiji renali, iżda instabu depożiti ta' povidon f'bijopsiji minn tessuti oħra. Għal ħames pazjenti, kienet rapportata qerda tal-għadam u/jew affezzjoni tal-mudullun (fosthom anemija) u s-sejbiet minn bijopsiji urew akkumulazzjoni ta' povidon fil-mudullun. Għal wieħed mill-ħames pazjenti l-bijopsija tal-mudullun uriet infiltrazzjoni istoċitika ta' madwar 90% karatteristika għal depożitu ta' povidon u madwar 5% biss tal-mudullun disponibbli għal eritropoesi. Fi tnejn mill-ħames pazjenti kien osservat ksur patoloġiku, li dawn kellhom ukoll depożiti ta' povidon fit-tessut tal-għadam.

Il-PRAC innota li dawn il-15-il każ kollha irrapportaw "użu ħażin intenzjonat tal-mediċina", "depożitu tal-prodott" u "mediċina mgħotija permezz ta' rotta mhux adegwata" u ġew ievalutati miċ-ċentru reġjonali

ta' farmakovigilanza fin-Norveġja bħala possibbilment jew probabbilment relatati mal-injezzjoni ta' povidon. Ħafna mill-pazjenti attwalment jew preċedentement kienu ħadu sehem fi programmi ta' OST. Għal 12 mill-15-il pazjent, kien hemm evidenza disponibbli li kienu ġew preskritti jew użaw methadone (kampjun tal-awrina jew dikjarazzjoni tal-pazjent). Għat-tliet pazjenti l-oħra, din l-informazzjoni kienet nieqsa. F'disa' każijiet, kien speċifikat li kien hemm storja ta' abbuż mid-droga b'sustanzi li ġew injettati u fi tmienja minn dawn id-disa' każijiet kienet irrapportata storja ta' injettar ta' methadone maħsub għall-użu orali.

Id-dejta disponibbli mil-letteratura xjentifika tissuggerixxi li r-rabta bejn depożiti ta' povidon u indeboliment renali ma gietx stabbilita sew. Madankollu, il-kawżalità tad-depożiti ta' povidon u insuffiċjenza tal-mudullun u ksur skelettriku intweriet b'mod raġonevoli, u l-mekkaniżmu tal-patofizjoloġija jidher li huwa relatat mal-kompetizzjoni spazjali tad-depożiti u l-mudullun (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

Id-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni ta' povidon meta jingħata ġol-vina ġew investigati sew u studji li użaw povidon radjuattiv ittikkettat b'piż molekulari differenti wrew li t-tneħħija tal-polimeri wara l-għoti ġol-vina hija dipendenti fuq il-piż molekulari. Wara l-għoti parenterali, huwa ġeneralment aċċettat li povidon b'piż molekulari baxx ($M_w < 25\,000$) jiġi faċilment eliminat mill-kliwi: fi ftit jiem il-glomerulus jista' jelimina l-povidon kollu ta' anqas minn $M_w 40\,000$; il-glomerulus normali ta' individwi umani b'saħħithom huwa relattivament impermeabbli għal povidon $M_w > 70\,000$ (waqt li fil-bnedmin b'mard nefrotiku, il-permeabilità għal molekuli kbar żdiedet); is-sistema retikuloendoteljali (RES) iżżomm molekuli b' $M_w > 110,000$ (Ravin et al. 1952; Hulme u Hardwicke 1968). Għalhekk jekk jiġi injettat ġol-vina povidon b'piż molekulari għoli jakkumula u d-depożizzjoni ta' povidon fl-organi u fit-tessuti (b'mod partikolari l-mudullun u tessuti tal-għadam) kienet irrapportata fil-letteratura wara l-għoti sostanzjali ġol-vini li wassal għall-'marda tal-ħżin ta' povidon' (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

Fil-kuntest tar-reviżjoni tal-prodotti tal-methadone li fihom povidon, il-PRAC innota li povidon b'piż molekulari għoli kien preżenti biss f'soluzzjoni waħda ta' methadone orali f'doża ta' 2 mg/ml (li fiha 11.7 mg/ml ta' povidon b'piż molekulari għoli, K90). Jekk din is-soluzzjoni orali tiġi injettata ripetutament, povidon jinżamm b'mod permanenti u jakkumula fl-organi u t-tessuti, li jwassal għal ħsara serja potenzjali. Gie nnotat ukoll li l-użu ħażin permezz ta' injezzjoni ta' prodott tal-methadone huwa riskju inerenti fil-popolazzjoni fil-mira b'evidenza turi okkorrenza tal-injezzjoni ta' methadone għall-użu orali fost persuni li jinnettaw id-droga li tvarja minn 5.0% għal 79.5% (Winstock et al. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al 2005, Judson G et al. 2010, u Vlahov D et al. 2007) u n-nuqqas ta' rappurtar huwa meqjus bħala probabbli.

Għalkemm il-marka tal-methadone ma tistax tiġi konfermata b'ċertezza huwa suspettat, abbażi tad-disponibbiltà tal-prodott u l-mudell ta' użu fil-Punent tan-Norveġja, li r-reazzjonijiet avversi serji osservati (eż. anemija u disturb tal-mudullun) kienu kkawżati minn depożizzjoni ta' povidon f'persuni li jabbużaw mid-drogi li użaw b'mod ħażin is-soluzzjonijiet orali ta' methadone li fihom povidon K90.

L-inklużjoni ta' povidon K90 f'soluzzjonijiet orali ta' methadone inizjalment kienet maħsuba biex iżżid il-viskożità u tnaqqas ir-riskju ta' użu ħażin permezz ta' injezzjoni. Madankollu, id-dejta disponibbli ma turix l-effikaċja ta' povidon fil-mitigazzjoni ta' dan ir-riskju. L-informazzjoni dwar il-prodott ta' din is-soluzzjoni orali ta' methadone diġà fiha parir ċar li m'għandhiex tiġi injettata. Kien ulterjorment ikkunsidrat li jkun hemm twissijiet addizzjonali fit-tikketta, iżda informazzjoni diretta lill-pazjenti hija ta' sfida u skont l-esperti, miżuri bħal dawn mhumiex probabbli li jkomplu jnaqqsu r-riskju ta' injezzjoni. Gie diskuss ukoll li kull doża tingħata taht superviżjoni iżda dan ikun diffiċli li jiġi konsistentement inkorporat fil-prattika ta' OST ta' kuljum u twassal għal nuqqas serju ta' konformità. Għalhekk, il-PRAC qies li miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji ma setgħux inaqqsu r-riskju magħruf ta' użu

ħażin mill-popolazzjoni fil-mira maħsuba u l-ħsara serja potenzjali assoċjata kkawżata mill-injezzjoni ta' povidon b'piż molekulari għoli (K90).

Meta wieħed iqis ir-reazzjonijiet avversi serji rrapportati, inklużi affezzjoni tal-mudullun (eż. anemija) u ksur patoloġiku kif ukoll il-potenzjal għall-akkumulazzjoni ta' povidon b'Mw għoli meta jiġi injettat, minbarra d-diffikultà rikonoxxuta biex ir-riskju magħruf sew ta' użu ħażin fil-popolazzjoni fil-mira jiġi adegwatament immitigat, il-PRAC ikkonkluda li l-benefiċċji m'għadhomx jегħlbu r-riskji għas-soluzzjoni orali ta' methadone li fiha povidon K90. Għalhekk, il-PRAC jirrakkomanda s-sospensjoni ta' dan il-prodott. Biex is-sospensjoni titneħħa, dan il-prodott għandu jiġi riformulat kif xieraq filwaqt li jitqies l-użu ħażin potenzjal tiegħu.

Pilloli ta' methadone li fihom Mw baxx (K25 jew K30)

Prodotti oħra tal-methadone li fihom povidon ikkonċernati mir-reviżjoni huma l-pilloli u għandhom povidon b'Mw aktar baxx (eż. K25, K30, anke f'ammont aktar baxx), li huwa magħruf li jiġi eliminat mill-kliwi u għalhekk huwa mistenni li ma jinżammx fil-ġisem. Għalhekk dawn il-prodotti mhumie x assoċjati mal-potenzjal għal ħsara tas-soluzzjonijiet orali li fihom Mw għoli.

Il-PRAC ikkonkluda li l-benefiċċju-riskju ta' dawn il-prodotti kien favorevoli sakemm jiġu introdotti emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott, biex jiġi armonizzat u jiġi enfasizzat il-messaġġ li l-pilloli huma għall-ghoti mill-ħalq biss u m'għandhomx jiġu injettati.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għall-prodotti mediċinali tal-methadone għall-użu orali li fihom povidon.
- Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli mil-letteratura ppubblikata, minn studji prekliniċi u kliniċi u mill-esperjenza ta' wara tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà tal-prodotti mediċinali tal-methadone għall-użu orali li fihom povidon, it-tweġibiet ippreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) bil-miktub u waqt l-ispegazzjonijiet orali, l-eżitu tal-laqgħa tal-grupp konsultattiv espert ad-hoc kif ukoll il-preżentazzjonijiet tal-partijiet interessati, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskji assoċjati mal-użu ħażin tal-prodotti permezz ta' injezzjoni li huwa riskju magħruf fil-popolazzjoni fil-mira;
- Il-PRAC qies rapporti ta' każijiet, inklużi każijiet fatali, f'persuni li preċedentement jew attwalment jinjettaw id-droga, u nnota r-reazzjonijiet avversi serji, li n-natura tagħhom (inklużi effetti avversi tal-mudullun u ksur patoloġiku) kienet konsistenti mal-akkumulazzjoni ta' povidon u nnota wkoll li fuq bijopsiji kienet dehret depożizzjoni ta' povidon fl-organi u t-tessuti. F'ħafna każijiet, il-preskrizzjoni jew l-użu ta' methadone jista' jiġi kkonfermat, filwaqt li wħud minnhom ammettew ukoll li injettaw methadone orali.
- Il-PRAC kien tal-fehma li d-dejta preklinika u klinika disponibbli tipprovdi evidenza li meta povidon b'piż molekulari għoli (>110,000) jiġi injettat huwa probabbli li jinżamm b'mod permanenti fil-ġisem, b'mod partikolari fil-mudullun u t-tessut tal-għadam. Dan iwassal għall-'marda tal-ħżin ta' povidon' li tista' tikkawża ħsara serja. Hemm evidenza li povidon b'piż molekulari aktar baxx (<25,000) jiġi faċilment eliminat iżda li povidon b'Mw ogħla (>110,000) mhuwiex, jew (>70,000) jiġi parzjalment eliminat;

Soluzzjoni orali ta' methadone li fiha povidon b'piż molekulari għoli (K90)

- II-PRAC innota li povidon b'piż molekulari għoli kien preżenti biss f'soluzzjoni orali waħda ta' methadone f'doża ta' 2 mg/ml, li fiha povidon K90 b'piż molekulari medju ta' 1,100,000. Povidon b'Mw għoli (>110,000) ma jiġix eliminat mill-kliwi u għalhekk jekk jiġi injettat ripetutament jinżamm fil-ġisem u jista' jwassal għal ħsara serja;
- II-PRAC innota li r-riskju ta' użu ħażin permezz tal-injezzjoni ta' prodotti tal-methadone għall-użu orali huwa magħruf sew fil-popolazzjoni fil-mira, u evidenza ta' dan hija disponibbli mill-letteratura;
- II-PRAC qies li l-potenzjal għall-ħsara kien probabbli li jkun marbut mal-użu ħażin ta' soluzzjonijiet orali ta' methadone li fihom povidon b'piż molekulari għoli K90;
- II-PRAC qies li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti biex tiġi aġġornata l-informazzjoni dwar il-prodott ma setgħux inaqqsu r-riskju magħruf ta' użu ħażin mill-popolazzjoni fil-mira maħsuba u l-ħsara serja potenzjali assoċjata kkawżata mill-injezzjoni ta' povidon b'piż molekulari għoli (K90);
- Abbażi tad-data disponibbli, il-PRAC ikkonkluda, li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' soluzzjonijiet orali ta' methadone li fihom povidon K90 mhuwiex favorevoli;
- II-PRAC qies ir-rispons proporzjonat għall-evidenza ta' ħsara.

Bħala konsegwenza, b'segwitu tad-dispożizzjonijiet skont l-Artikolu 107j (3) tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għas-soluzzjoni orali ta' methadone li fiha povidon b'piż molekulari għoli (K90).

Biex is-sospensjoni titneħħa, l-Awtoritajiet nazzjonali kompetenti tal-Istati Membri għandhom jivverifikaw li l-kundizzjonijiet li ġejjin ikunu sodisfatti mill-MAH:

II-MAHs għandhom jirrifformulaw b'mod xieraq il-prodott filwaqt li jqisu l-potenzjal għall-użu ħażin tiegħu.

Pilloli tal-methadone li fihom povidon b'Mw baxx (K25 jew K30)

- II-PRAC qies li kieku povidon b'piż molekulari baxx li jinsab fil-pilloli ta' methadone (K25 jew K30) kellu jiġi injettat, huwa mistenni li jiġi faċilment eliminat u li ma jakkumulax u għalhekk ma kienx assoċjat mal-potenzjal għall-ħsara tas-soluzzjonijiet orali li fihom Mw għoli.
- II-PRAC ikkonkluda li l-benefiċċju-riskju ta' dawn il-prodotti kien favorevoli sakemm jiġu introdotti emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott, biex jiġi armonizzat u jiġi enfasizzat il-messaġġ li l-pilloli huma għall-għoti mill-ħalq biss u m'għandhomx jiġu injettati.

Bħala konsegwenza, skont id-dispożizzjonijiet skont l-Artikolu 107j(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-pilloli tal-methadone li fihom povidon b'piż molekulari baxx (K25 jew K30).

Ftehim tas-CMDh

Is-CMDh, wara li qies ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata t-23 ta' Lulju 2014 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, lahaq ftehim dwar is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għas-soluzzjoni orali ta' methadone li fiha povidon b'piż molekulari għoli (K90). Il-kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq hija stabbilita fl-Anness IV.

Is-CMDh laħaq ukoll ftehim dwar il-varjazzjoni lit-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-pilloli tal-methadone li fihom povidon b'piż molekulari baxx (K25 jew K30) li għalihom l-emendi li għandhom jiġu introdotti fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

L-iskeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim hija stabbilita fl-Anness V.