

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in povidon

Metadon je sintetični opioid. Uporablja se za zdravljenje zmerne do hude bolečine ter tudi kot zdravilo za vzdrževalno/nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov. Zdravljenje z metadonom se mora uvesti v okviru širšega programa za zdravljenje odvisnosti, imenovanega nadomestno zdravljenje z opioidi (NZO).

Norveška agencija za zdravila, NOMA, je dne 2. aprila 2014 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in povidon, ter zaprosila odbor PRAC, da pregleda razmerje med tveganji in koristmi vseh v EU odobrenih zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in polivinilpirolidon (bolje znan kot povidon ali PVP), ter Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) posreduje priporočila glede morebitnih ukrepov, potrebnih za zagotovitev varne in učinkovite uporabe, ter glede tega, ali bi bilo treba dovoljenje za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali preklicati. Pregled zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in povidon, se je začel dne 10. aprila 2014 v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES. Pregled se je začel, potem ko se je agencija NOMA odločila, da bo zaradi poročil o resnih neželenih dogodkih, opaženih pri nekdanjih ali trenutnih uporabnikih drog na Norveškem, začasno umaknila edino peroralno raztopino na nacionalnem trgu, ki vsebuje metadon in povidon.

Povidon je pomožna snov, ki je na voljo v obliki molekul zelo različnih velikosti, in sicer od K12 (majhna relativna molekulska masa (Mr), povprečna Mr ~ 2000) do K90 (velika Mr, povprečna Mr 1.100.000). Večinoma se uporablja v peroralnih raztopinah (K90) kot sredstvo za izboljšanje viskoznosti ali kot vezivno sredstvo (npr. K25 in K30) v tabletah.

Učinkovitost metadona pri NZO je bila v tem napotitvenem postopku potrjena. Splošna učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z metadonom je dokazana v literaturi in je bila pregledana v več člankih. Vzdrževalno zdravljenje s prilagodljivimi odmerki metadona je pri odvisnih uporabnikih opioidov klinično učinkovitejše od zdravljenja brez zdravil.

Peroralna raztopina, ki vsebuje metadon in povidon z veliko relativno molekulkso maso (K90)

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke o varnosti, zlasti v povezavi s tveganji, povezanimi z napačno uporabo zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in povidon, z injiciranjem. Med pregledom je upošteval 15 primerov resnih neželenih učinkov, o katerih so poročali na Norveškem. Primeri so bili povezani z nekdanjimi ali trenutnimi injicirajočimi uporabniki drog, starimi od 24 do 53 let. Poročali so o štirinajstih (14) primerih odpovedi ledvic. V vseh primerih je barvanje bioloških vzorcev potrdilo zaključek, da se je povidon kopičil v prizadetih organih. Predloženi so bili rezultati šestih biopsij ledvic, ki so vsi pokazali, da se je povidon nalagal v tubulointersticijskem predelu. Za ostalih osem primerov biopsije ledvic niso bile na voljo, so pa nalaganje povidona odkrili v biopsijskih vzorcih, odvzetih iz drugih tkiv. Pri petih bolnikih so poročali o razgradnji kosti in/ali okvari kostnega mozga (vključno z anemijo), pri čemer so rezultati biopsije pokazali, da se je povidon kopičil v kostnem mozgu. Pri enem od petih bolnikov je biopsija kostnega mozga pokazala, da je pri kopičenju povidona prišlo do približno 90-odstotne infiltracije s histioci, samo približno 5 % kostnega mozga pa je bilo na voljo za eritropoezo. Pri dveh od petih bolnikov so opazili patološke zlome, pri čemer se je povidon nalagal tudi v kostnem tkivu.

Odbor PRAC je upošteval, da so v vseh teh 15 primerih poročali o „namerni napačni uporabi zdravila“, „kopičenju zdravila“ ter „dajanju zdravila po napačni poti“ in da je regionalni center za farmakovigilanco na Norveškem ocenil, da so bili ti primeri morda ali verjetno povezani z injiciranjem povidona. Večina bolnikov je bila takrat ali v preteklosti vključena v programe NZO. Za 12 od 15 bolnikov so bili na voljo dokazi o tem, da jim je bil predpisan ali da so uporabljali metadon (vzorec urina ali izjava bolnika). Za ostale tri bolnike teh podatkov ni bilo. Pri devetih bolnikih je bilo navedeno, da so v preteklosti zlorabljali droge, pri čemer so uporabljali snovi za injiciranje, in v osmih od teh devetih primerov so že poročali o injiciranju metadona, namenjenega za peroralno uporabo.

Razpoložljivi podatki iz znanstvene literature kažejo, da povezava med kopičenjem povidona in okvaro ledvic ni povsem dokazana. Po drugi strani pa je vzročna zveza med kopičenjem povidona in okvaro kostnega mozga ter zlomi kosti dovolj dobro dokazana in zdi se, da je mehanizem patofiziologije povezan s tem, da nakopičeni povidon tekmuje za prostor s kostnim mozgom (Kepes in sod., 1993; Kuo in sod., 1997; Dunn in sod., 1998; Huang in sod., 2012).

Porazdelitev in izločanje povidona po intravenskem dajanju sta dobro raziskana, pri čemer so študije, v katerih so uporabili radioaktivno označeni povidon z različnimi relativnimi molekulskimi masami, pokazale, da je očistek polimerov po intravenskem dajanju odvisen od relativne molekulske mase. Na splošno velja, da se po parenteralnem dajanju povidon z majhno relativno molekulsko maso ($M_r < 25.000$) zlahka izloči skozi ledvice: glomerul lahko v nekaj dneh izloči ves povidon z $M_r 40.000$ ali manj; normalen glomerul pri zdravih osebah je relativno nepropusten za povidon z $M_r > 70.000$ (pri ljudeh z nefrotskim sindromom pa je bila propustnost za večje molekule večja); retikuloendotelijski sistem (RES) zadrži molekule z $M_r > 110.000$ (Ravin in sod., 1952; Hulme in Hardwicke, 1968). Povidon z veliko relativno molekulsko maso se tako v primeru intravenskega injiciranja nakopiči, poleg tega pa so v literaturi poročila o tem, da se je povidon po pogosti intravenski uporabi nalagal v organih in tkivih (zlasti v kostnem mozgu in kostnem tkivu), kar je privedlo do „bolezni kopičenja povidona“ (Kepes in sod., 1993; Kuo in sod., 1997; Dunn in sod., 1998; Huang in sod. 2012).

V okviru pregleda zdravil, ki vsebujejo metadon in povidon, je odbor PRAC upošteval, da je povidon z veliko relativno molekulsko maso prisoten samo v eni peroralni raztopini, ki vsebuje metadon v odmerku 2 mg/ml (in 11,7 mg/ml povidona z veliko relativno molekulsko maso, K90). Če bi se ta peroralna raztopina večkrat injicirala, bi se povidon trajno ohranil in se nakopičil v organih in tkivih, s čimer bi lahko povzročil resne okvare. Ugotovljeno je bilo tudi, da je napačna uporaba zdravila, ki vsebuje metadon, z injiciranjem inherentno tveganje pri ciljni populaciji, saj dokazi kažejo, da je primerov injiciranja metadona za peroralno uporabo med injicirajočimi uporabniki drog od 5,0 do 79,5 % (Winstock in sod., 2010; Guichard in sod., 2003; Waldvogel in sod., 2005; Judson G. in sod., 2010; in Vlahov D. in sod., 2007), pri čemer je verjetno, da vsi primeri niso prijavljeni.

Čeprav blagovne znamke metadona ni mogoče z gotovostjo potrditi, se na podlagi razpoložljivosti zdravila in vzorca uporabe v zahodnem delu Norveške domneva, da so bili opaženi resni neželeni učinki (npr. anemija in bolezen kostnega mozga) posledica nalaganja povidona pri uporabnikih drog, ki so napačno uporabljali peroralne raztopine, ki vsebujejo metadon in povidon K90.

Povidon K90 je bil peroralnim raztopinam, ki vsebujejo metadon, prvotno dodan z namenom, da bi izboljšal viskoznost in zmanjšal tveganje za napačno uporabo z injiciranjem. Vendar pa razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil povidon učinkovit pri zmanjševanju tega tveganja. Informacije o zdravilu za to peroralno raztopino, ki vsebuje metadon, že vsebujejo jasno opozorilo, da se raztopina ne sme injicirati. Obravnavana so bila tudi dodatna opozorila na nalepki, vendar so neposredne informacije za bolnike težavne, prav tako pa strokovnjaki menijo, da tovrstni ukrepi verjetno ne bi dodatno zmanjšali tveganja za injiciranje. Obravnavana je bila tudi možnost nadzorovanega dajanja vsakega odmerka, vendar bi bilo to težko dosledno vključevati v vsakodnevne dejavnosti v okviru NZO in bi povzročilo resno nevodljivost. Odbor PRAC je zato menil, da dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja ne bi mogli

zmanjšati znanega tveganja za napačno uporabo pri predvideni ciljni populaciji in za povezane morebitne resne okvare zaradi injiciranja povidona z veliko relativno molekulsko maso (K90).

Odbor PRAC je ob upoštevanju prijavljenih resnih neželenih učinkov, ki vključujejo okvaro kostnega mozga (npr. anemijo) in patološke zlome, ter možnosti za kopičenje povidona z veliko Mr v primeru injiciranja in ob že znanem dejstvu, da je težko zadovoljivo zmanjšati dobro znano tveganje za napačno uporabo pri ciljni populaciji, zaključil, da koristi peroralne raztopine, ki vsebuje metadon in povidon K90, ne odtehtajo več z njo povezanih tveganj. Odbor PRAC je zato priporočil začasen umik tega zdravila. Za preklic začasnega umika je treba zdravilo ustrezno reformulirati ob upoštevanju možnosti za napačno uporabo.

Tablete metadona, ki vsebujejo povidon z majhno Mr (K25 ali K30)

Druga zdravila, ki vsebujejo metadon in povidon ter so bila vključena v pregled, so tablete, ki vsebujejo povidon z manjšo Mr (npr. K25, K30 ter tudi manjše količine), za katerega je znano, da se izloči skozi ledvice, zato ni pričakovati, da bi se ohranil v telesu. Ta zdravila torej v nasprotju s peroralnimi raztopinami, ki vsebujejo povidon z veliko Mr, niso povezana s potencialom za povzročanje okvar.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ugodno pod pogojem, da se v informacije o zdravilu vključijo spremembe, tako da se bo uskladilo in okrepilo opozorilo, da so tablete namenjene samo za peroralno uporabo in se ne smejo injicirati.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in povidon;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz objavljene literature, predkliničnih in kliničnih študij ter izkušenj iz obdobja trženja v zvezi z varnostjo zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon in povidon, odgovore, ki so jih v obliki pisne dokumentacije in ustnih pojasnil podali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ugotovitve s sestanka *ad hoc* strokovne svetovalne skupine ter tudi podatke, ki so jih predložile zainteresirane strani, zlasti v zvezi s tveganji, povezanimi z napačno uporabo zdravil z injiciranjem, ki je dobro znano tveganje pri ciljni populaciji;
- odbor PRAC je proučil poročila o primerih, vključno s primeri s smrtnim izidom, pri nekdanjih ali trenutnih injicirajočih uporabnikih drog in opazil resne neželene učinke, katerih značilnosti (vključno z neželenimi učinki na kostni mozeg in patološkimi zlomi) so se ujemale s kopičenjem povidona, prav tako pa je upošteval, da so nalaganje povidona v organih in tkivih pokazale tudi biopsije. V večini primerov je mogoče potrditi, da je bil predpisan ali uporabljen metadon, nekateri bolniki pa so tudi priznali, da so si injicirali metadon za peroralno uporabo;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi predklinični in klinični podatki dokazujejo, da je verjetno, da se bo povidon z veliko relativno molekulsko maso (> 110.000) v primeru injiciranja trajno ohranil v telesu, zlasti v kostnem mozgu in kostnem tkivu. To privede do „bolezni kopičenja povidona“, ki lahko povzroči resne okvare. Dokazi kažejo, da se povidon z manjšo relativno molekulsko maso (< 25.000) zlahka izloči, medtem ko se povidon z večjo Mr (> 110.000) ne izloči ali se izloči samo delno (> 70.000);

peroralna raztopina, ki vsebuje metadon in povidon z veliko relativno molekulsko maso (K90):

- odbor PRAC je upošteval, da je povidon z veliko relativno molekulsko maso prisoten samo v eni peroralni raztopini, ki vsebuje metadon v odmerku 2 mg/ml in povidon K90 s povprečno relativno molekulsko maso 1.100.000. Povidon z veliko Mr (> 110.000) se ne izloči skozi ledvice, zaradi česar se v primeru večkratnega injiciranja ohrani v telesu in lahko povzroči resne okvare;
- odbor PRAC je izpostavil, da je napačna uporaba zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo metadon, z injiciranjem dobro znano tveganje pri ciljni populaciji, ki je dokumentirano v literaturi;
- odbor PRAC je menil, da je potencial za povzročanje okvar verjetno povezan z napačno uporabo peroralnih raztopin, ki vsebujejo metadon in povidon z veliko relativno molekulsko maso K90;
- odbor PRAC je menil, da predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki zajemajo posodobitev informacij o zdravilu, ne bi mogli zmanjšati znanega tveganja za napačno uporabo pri predvideni ciljni populaciji in za povezane morebitne resne okvare zaradi injiciranja povidona z veliko relativno molekulsko maso (K90);
- na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC zaključil, da v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi peroralnih raztopin, ki vsebujejo metadon in povidon K90, ni ugodno;
- odbor je proučil sorazmeren odziv na dokaze o povzročanju okvar.

Posledično je odbor PRAC v skladu z določbami člena 107j (3) Direktive 2001/83/ES priporočil začasen umik dovoljenj za promet s peroralno raztopino, ki vsebuje metadon in povidon z veliko relativno molekulsko maso (K90).

Za preklic začasnega umika morajo pristojni nacionalni organi držav članic preveriti, ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjuje naslednje pogoje:

Imetniki dovoljenja za promet morajo ustrezno reformulirati zdravilo ob upoštevanju možnosti za napačno uporabo.

Tablete metadona, ki vsebujejo povidon z majhno Mr (K25 ali K30)

- Odbor PRAC je menil, da se povidon z majhno relativno molekulsko maso, ki ga vsebujejo tablete metadona (K25 ali K30), v primeru injiciranja verjetno zlahka izloči in se ne kopiči, kar pomeni, da v nasprotju s peroralnimi raztopinami, ki vsebujejo povidon z veliko Mr, ni povezan s potencialom za povzročanje okvar.
- Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ugodno pod pogojem, da se v informacije o zdravilu vključijo spremembe, tako da se bo uskladilo in okrepilo opozorilo, da so tablete namenjene samo za peroralno uporabo in se ne smejo injicirati.

Posledično je odbor PRAC v skladu z določbami člena 107j(3) Direktive 2001/83/ES priporočil spremembo dovoljenj za promet s tabletami metadona, ki vsebujejo povidon z majhno relativno molekulsko maso (K25 ali K30).

Sporazum skupine CMDh

Skupina CMDh je po obravnavi priporočila odbora PRAC z dne 23. julija 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES dosegla sporazum glede začasnega umika dovoljenj za promet s peroralno raztopino, ki vsebuje metadon in povidon z veliko relativno molekulsko maso (K90). Pogoj za preklic začasnega umika teh dovoljenj za promet z zdravili je opredeljen v Prilogi IV.

Skupina CMDh se je prav tako sporazumela glede spremembe pogojev dovoljenj za promet s tabletami metadona, ki vsebujejo povidon z majhno relativno molekulsko maso (K25 ali K30) in za katere so spremembe, ki se bodo vključile v povzetek glavnih značilnosti zdravila ter navodilo za uporabo, opredeljene v Prilogi III.

Časovni razpored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi V.