



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Metadon EP

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tabletta

(metadon-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma zrt.

Kelt: 2015. február 4.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság	20
IV.5 Klinikai biztonságosság	21
IV.6 Kockázatkezelési terv	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	24
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	25
Osztályozás	25
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	25
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Metadon EP 5 mg, 10 mg, 20 mg és 40 mg tabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma zrt.

A készítmény hatóanyaga a metadon-hidroklorid.

Egyéb összetevő(k): magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, povidon K25, talkum, kukoricakeményítő és laktóz- monohidrát.

A tabletták külleme: fehér vagy csaknem fehér, korong alakú, lapos, metszett élű, egyik oldalukon bemetszéssel, másik oldalukon „M5” illetve „M10” illetve „M20” illetve „M40” jelzéssel ellátott, különböző átmérőjű tabletták.

Csomagolás:

- Metadon EP 5 mg tabletta és 20 mg tabletta: tiszta, színtelen PVC/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban vagy fehér, átlátszatlan PP tartályban, PE kupakkal, biztonsági gyűrűvel lezárva, dobozban.
- Metadon EP 10 mg tabletta és 40 mg tabletta: tiszta, színtelen PVC/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban vagy fehér, átlátszatlan HDPE tartályban, PP biztonsági kupakkal lezárva, dobozban.

A Metadon EP hatóanyaga, a metadon-hidroklorid a kábító-fájdalomcsillapítók csoportjába tartozik. Alkalmas más opioid-típusú kábítószeres elvonási tüneteinek csökkentésére, illetve megszüntetésére oly módon, hogy a metadon helyettesíteni képes az elvont kábítószer, annak előnytelen hatásai nélkül.

A Metadon EP tabletta az opioid típusú kábítószeres, elsősorban heroin-függőségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

Tudnivalók a Metadon EP tabletta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Metadon EP tablettát

- aki allergiás a metadon-hidrokloridra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek nehézlégzéssel járó megbetegedése van,
- akinek veleszületett vagy a későbbiekben kialakult szívritmus rendellenessége van (EKG-n kimutatható, ún. megnyúlt QTc szakasz),
- akinek a bélizmok bénulásával járó bélbetegsége van (paralitikus ileusz, tünetei: hasi fájdalom, székrekedés, hányás),
- akinek súlyos asztmája vagy a légutak elzáródásával járó egyéb betegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Metadon EP alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával,

- akinek asztmája van,
- aki oxigénhiányos állapotban van,
- aki tudja magáról, hogy vérében a szén-dioxid szintje túlzottan magas,
- akinek májproblémái vannak,
- aki időskorú,
- akinek prosztata-betegsége vagy húgycső-szűkülete van,
- akinek elzáródásos vagy gyulladásos bélbetegsége van,
- akinél a megnyúlt QTc szakasz kockázati tényezői ismertek fennállnak:
 - a kórtörténetében szerepel szívritmuszavar;
 - a kórtörténetében szerepel szívbetegség;
 - a szívkoszorúér-szűkületéből származó szívizom-vérátáramlási zavara van (ún. ischaemiás szívbetegség);
 - olyan gyógyszereket szed, amelyek EKG elváltozást (QTc szakasz megnyúlást) okozhatnak, mint például egyes szívritmuszavart kezelő gyógyszerek, elmebetegségek kezelésére használatos egyes gyógyszerek, egyes hangulatjavító (antidepresszáns) készítmények, bizonyos antibiotikumok.

A készítmény tartós alkalmazása esetén hozzászokás alakulhat ki, ezért az adag emelésére lehet szükség (lásd „A kezelés időtartama” részt).

A Metadon EP hosszú távú alkalmazása függőséget okoz, ezért a kezelés hirtelen megszakításakor 1-2 napon belül elvonási tünetek jelentkezhetnek. A tünetek (álmatlanság, fájdalom, orrfolyás, tüsszögés, könnyezés, étvágytalanság és hasmenés) általában enyhébbek, mint a kábítószer okozta elvonási tünetek. Az elvonási tünetek kialakulásának megelőzése érdekében a kezelés befejezésekor a kezelőorvos a gyógyszer adagját fokozatosan fogja csökkenteni.

Egyéb gyógyszerek és a Metadon EP tabletta

Aki ezt a tablettát szedi, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ugyanis néhány gyógyszer megváltoztathatja a Metadon EP hatását, vagy a Metadon EP változtathatja meg ezek hatását. Az ilyen típusú kölcsönhatás az egyik vagy mindkét gyógyszer hatékonyságát csökkentheti vagy megnövelheti a mellékhatások súlyosságát. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- HIV-ellenes gyógyszerek (például amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapin, ritonavir, delavirdin, zidovudin, valamint a didanozin-sztavudin, az abakavir-amprenavir, az atazanavir-ritonavir, fozamprenavir-ritonavir, szakinavir-ritonavir, lopinavir-ritonavir és a darunavir-ritonavir kombinációk),
- talepravir (Hepatitisz-C vírus ellenes gyógyszer),
- rifampicin (antibiotikum),
- gombás fertőzés elleni gyógyszerek (flukonazol, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol),
- aszkorbinsav (C-vitamin),
- ammónium-klorid (köhögés elleni gyógyszerek és ásványvizek alkotórésze lehet).
- karbamazepin, fenitoin, valproát (epilepszia kezelésére használják),

- egyes nyugtatók, szorongáscsökkentők (az ún. benzodiazepinek, mint pl. a diazepam, klonazepam, alprazolám),
- fluvoxamin, fluoxetin, szertralin, paroxetin, moklobemid (depresszió kezelésére használják).
- szelegilin (Parkinson-kór kezelésére használják),
- kábító fájdalomcsillapítók (pl. nalbufin, buprenorfin),
- közönséges orbáncfű (enyhe depresszió tüneteinek enyhítésére használják).

A Metadon EP egyidejű alkalmazása alkohollal

A Metadon EP tabletta alkalmazásának ideje alatt szeszes italt fogyasztani nem szabad.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Mivel a Metadon EP hatóanyaga átjut a magzatba, *terhesség* ideje alatt csak akkor szedhető, ha a kezelőorvos megítélése szerint a készítmény betegre gyakorolt előnye meghaladja a lehetséges kockázatot a fejlődő magzatnál.

A metadon átjut az anyatejbe, ezért a kezelés ideje alatt csak akkor szabad szoptatni, ha a kezelőorvos megítélése szerint a készítmény betegre gyakorolt előnye meghaladja a lehetséges kockázatot a szoptatott csecsemőnél.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Metadon EP tabletta alkalmazása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket hátrányosan befolyásolhatja, mert rontja a koncentrációt és a reakcióidőt. Aki a kezelés ideje alatt látászavart, tudatzavart, szédülést, aluszékonyságot tapasztal, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Metadon EP tabletta laktózt tartalmaz

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell alkalmazni a Metadon EP tablettát?

A gyógyszer kizárólag fekvő- vagy járóbeteg-intézetben (Drogambulancia) belül kerülhet felhasználásra. A készítmény kizárólag szájon át történő alkalmazásra való, és injekcióban történő beadása tilos.

A napi dózist a kezelőorvos egyedileg alakítja ki. A kezdő adag általában 10 mg. A dózist a kívánt hatás eléréséhez szükséges legkisebb adagra fogják beállítani.

A készítmény ajánlott adagja napi 20-120 mg egyszerre vagy két részre elosztva. A tabletta étkezéstől függetlenül bevehető.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

Aki időskorú és/vagy májkárosodásban, vagy vesekárosodásban szenved, annak kezelőorvosa alacsonyabb kezdő adagot alkalmazhat és/vagy az adagot óvatosan fogja emelni, valamint kérheti a beteg állapotának fokozott megfigyelését.

A kezelés időtartama

A kezelés maximális időtartamában nagy egyéni eltérések lehetnek. A gyógyszer tartós alkalmazása esetén a kialakuló hozzászokás miatt a dózis emelésére, illetve a gyógyszer cseréjére lehet szükség.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Metadon EP tablettát vett be

Forduljon azonnal kezelőorvosához vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház ügyeletén.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Metadon EP tablettát

Azonnal közölje ezt kezelőorvosával. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Abbahagyható-e idő előtt a Metadon EP szedése

Nem hagyható abba a Metadon EP szedése, hacsak a kezelőorvos másképp nem rendelkezik (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt).

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Metadon EP tabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő súlyos, akár életet veszélyeztető mellékhatások alakulhatnak ki (általában nagyobb adagok alkalmazásakor):

- nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érint):
 - légzésdepresszió (az adagtól függően először a légzésszám, majd az egy levegővétellel kicserélt levegő mennyisége is csökken, súlyos esetben légzésleállás is előfordulhat),
 - nehézlégzés, légszomj, véres-habos köpet (tüdőödéma tünetei);
- ritka mellékhatás (1000-ból legfeljebb 1 beteget érint): gyors szívverés (súlyos EKG eltérés tünete lehet).

Aki ilyen mellékhatásokat tapasztal, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

- nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több, mint 1 beteget érint):
 - teltségérzet (a megnövekedett gyomorürülési idő miatt),
 - mellék megnagyobbodása férfiaknál (hosszú távú kezelés esetén);
- gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érint):
 - tudatzavar, szédülés,
 - az arc kipirulása,

- hányinger, hányás, székrekedés,
 - viszketés, fokozott verejtékezés,
 - vizelési nehézség,
 - impotencia, korai vagy megkésett magömlés vagy a magömlés elmaradása;
- nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érint):
 - eufória, rossz közérzet, nyugtalanság, álmatlanság,
 - fejfájás,
 - pupillák szűkülete,
 - lassú szívverés,
 - szédülés és/vagy ájulás felálláskor (a hirtelen vérnyomás csökkenés miatt),
 - a jobb oldali bordaív alatti vagy hátba sugárzó fájdalom (az epehólyag összehúzódásának zavara miatt),
 - levertség;
 - ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érint):
 - EKG eltérések,
 - hallucinációk.

Hogyan kell a Metadon EP tablettát tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási utasítást.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Metadon EP 5 mg, 10 mg, 20 mg és 40 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. október 21-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10a cikke, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdésében foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Metadon EP 5 mg, 10 mg, 20 mg és 40 mg tabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma zrt.

A készítmény hatóanyaga a metadon-hidroklorid.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése szerint (jól megalapozott gyógyászati felhasználásra való hivatkozás) került kiadásra

A Metadon EP tabletták hatásosságát és biztonságosságát irodalmi adatokkal megfelelően alátámasztották.

A készítmények terápiás javallata: felnőttek opioid-függőségének kezelése.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Metadon EP 5 mg, 10 mg, 20 mg és 40 mg tabletta gyógyszerkészítmények metadon-hidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelem alapja a „jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás”, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be. Annak bizonyítására, hogy a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás a kérelmezett készítményekre is vonatkoztatható, egy választott referencia-gyógyszerrel: Metadon DAK tabletta (Nycomed, Dánia) való alapvető hasonlóságot megfelelő irodalmi és *in vitro* kioldódási adatokkal igazolták.

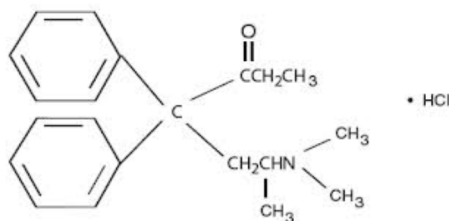
II.2 Hatóanyag

A metadon-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): metadon

Kémiai név: (6*RS*)-6-(dimetilamino)-4, 4-difenilheptán-3-on, HCl

Szerkezet:



A metadon-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér, kristályos por, vízben oldódik, etanolban (96 %) bőségesen oldódik. A molekula egy kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag racém. A metadon-hidroklorid polimorfiaira nem hajlamos.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia-gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, povidon K25, talkum, kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens termékkel való *in vitro* egyenértékűséget.

A készítmények külleme: fehér vagy csaknem fehér, korong alakú, lapos, metszett élű, egyik oldalukon bemetszéssel, a másik oldalukon az 5 mg-s tabletta "M5" jelzéssel ellátott; a 10 mg-os tabletta "M10" jelzéssel ellátott; a 20 mg-os tabletta "M20" jelzéssel ellátott; a 40 mg-os tabletta "M40" jelzéssel ellátott.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek

validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A tabletták csomagolása: tiszta, átlátszó PVC/PVDC//Al buboréksomagolás vagy PE kupakkal és biztonsági gyűrűvel lezárt fehér, átlátszatlan PP tartály (5 és 20 mg) vagy PP biztonsági kupakkal lezárt fehér, átlátszatlan HDPE tartály (10 és 40 mg).

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a kért lejárati időt: Metadon EP 5 mg és 20 mg tabletta készítmények esetében 5 év (PP tartályban) és 4 év PVC/PVDC//Al buboréksomagolásban; a Metadon EP 10 mg és 40 mg tabletta készítmények esetében 2 év (mindkét csomagolóanyagban). A készítmény nem igényel különleges tárolást.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Metadon EP 5 mg, 10 mg, 20 mg és 40 mg tabletta készítmények minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatásosságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A metadon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait a nem-klinikai összefoglaló megfelelően részletezi. A kérelem „jól megalapozott használat” jogcímének megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Primer farmakodinámia

A metadon két enantiomer racém keveréke, az l-metadon alapvetően μ -opioid receptor agonista, míg a d-metadon a glutamate NMDA-receptorának antagonistája. A metadon alapvető hatása az analgészia, amelyet a μ -opioid receptor izgatásával vált ki a központi idegrendszerben. Az l-metadon affinitása patkány és tengerimalac μ -opioid receptorhoz 1nM illetve 3,4nM.

In vitro hatásossági vizsgálat során K^+ -csatorna aktiválást mértek locus coeruleus neuronokon, ahol az l-metadon EC_{50} értéke 37nM volt.

Mindkét enantiomer kötődik az NMDA-receptorhoz (a K_i érték 0,85 μ M-8,3 μ M a vizsgált neuronoktól függően), gátolja az NMDA-aktiválás kiváltotta depolarizációt, változó mértékben, maximum 23%-kal. Habár az NMDA-antagonista hatást feltételezhetően közrejátsszik a metadon analgetikus hatásában, a μ -opioid receptorhoz való affinitása lényegesen nagyobb, és neuropátiás patkánymodellben is a fájdalomérzet gátlása jórészt opioid-receptor mediálta hatásnak bizonyult.

A kérelem alapján a metadon primer farmakodinámiája az opioid dependencia által kiváltott szomatikus és pszichés elvonási tünetek kezelése, az ún. ópiát szubsztitúciós terápia. Állatkísérletekben a metadon mind patkányban, kutyában és majomban gátolta az elvonási tüneteket és az opioid (heroin vagy morfin) önadagolást, bár az önadagolás gátlása nem volt teljesen egyértelmű. Egyes adatok arra utalnak, hogy a metadon klinikai alkalmazásában nemcsak az elvonási tünetek mérséklése, hanem az elvonás kiváltotta ópiát reinforcement (elvonás után adott ópiát alkalmazása esetén) gátlása is szerepet játszhat. A metadonnal kapott némileg el-
lentmondásos adatok a humán gyakorlatban is megfigyelhetőek, vannak függők, akiknek segít a metadon a leszokásban, mások nagyon gyorsan visszaesnek és újra heroin használókká válnak. Azonban a függőség kezelése nem csupán farmakológiai, a pszichológiai/pszichiátriai vonatkozások alapvető fontosságúak.

Szekunder farmakodinámia

Analgézia, antinocicepció: a metadon antinociceptív hatását μ -opioid receptor aktiválása révén fejti ki. Egyes adatok arra utalnak, hogy a metadon főként μ_2 receptoron fejti ki analgetikus hatását, valamint lényeges lehet a perifériás μ receptorok szerepe is.

Hiperalgéria, allodynia: ismert, hogy az opioidok paradox módon hiperalgériát is kiválthatnak. A metadon d-enantiomerje gátolja a hiperalgériát, valószínűleg az NMDA-antagonista hatás miatt. Más adatok szerint viszont az NMDA-antagonista hatás nem játszik szerepet a metadon analgetikus hatásában, mivel az teljes mértékben blokkolható volt opioid antagonistával. Perifériás és centrális neuropátia modelleken a metadon dózisfüggően gátolta a mechanikai, hideg és meleg allodyníát.

Tolerancia: a d-metadon dózisfüggően gátolta az l-metadonhoz kialakuló toleranciát.

Biztonságossági farmakológia:

A kérelmező a toxikológia fejezetben elemezte a metadon biztonságosságát állatkísérletes modelleken.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A COMT-gátlók csökkentették a metadon LD₅₀ értékét patkányban, a clomipramin dózis-függően fokozta az antinociceptív hatást, a flunitrazepam pedig növelte a letalitást.

III.3 Farmakokinetika

Felszívódás, biológiai hozzáférhetőség: a kérelmező különböző állatfajokon, különböző adagolási módok esetén foglalta össze a farmakokinetikai adatokat, 54 releváns irodalmi hivatkozást közöl. Patkányban orális adás utána felszívódás gyors, a metadon 60%-a 20 percen belül eltűnik a gyomorból és a vékonybélből. A vékonybélből való felszívódás dózis-arányos (elsőrendű kinetikájú), a gyomorból azonban, valószínűleg a gyomor aciditása miatt, limitált. Patkányban a gyomorürülés folyamata határozza meg a felszívódás sebességét. Kutyákban a metadon biológiai hozzáférhetősége 0-29% orális adás után, ami a nagymértékű first-pass metabolizmussal magyarázható ebben a fajban. Patkányban hasonló mértékű first-pass metabolizmus figyelhető meg, emberben ez sokkal kisebb mértékű. Összességében, patkányban, kutyában, nyúlban és rhesus majomban a felszívódás nem dózis-arányos.

Megoszlás: a metadon mind patkányban, mind kutyában jól és gyorsan eloszlik, legtovább a májban, vesében, tüdőben, lépben és az agyban detektálható. Krónikus adagolás során akkumuláció figyelhető meg a bőrben, valamint fokozódik az intesztinális kiválasztás. A metadon eloszlási térfogata különböző állatfajokban 7,81 és 12l/kg közötti. Plazmafehérjéhez kötődése nagy, 80-92%. A fehérjekötés mértékét a vemhesség nem befolyásolja. A metadon átjut a placentán.

Metabolizmus: a metadon metabolizmusát patkányban, kutyában és majomban vizsgálták. Kutyában és majomban vizeletből és epéből mutattak ki metabolitokat (mono-N-demetiláció és ciklizáció: 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP, a fő metabolit) és 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EMDP); N-oxidáció; p-aromás hidroxiláció; glukuronid

és szulfát konjugáció a p-hidroxi helyzetben a másodlagos alkohol csoporton; keto csoport redukciója másodlagos alkohollá (methadol képződés). Ezeken kívül még pár, jelentéktelen mennyiségben képződő metabolitot is találtak. Emberben ugyanezek a fő metabolitok képződnek. A metadon minden metabolitja inaktív. A metadon egérben stimulálja a kevert funkciójú oxidázokat. Patkányban, tengerimalacban és majomban gátlást fejt ki.

Kiválasztás: a metadon kiválasztását patkányban és kutyában vizsgálták. Mindkét fajban az epekiávasztás dominál, kutyában azonban jelentős mértékű a vizeletben történő kiválasztás is. A metadon plasma clearance-e hím patkányban 56,2-77ml/perc/kg, nőstény patkányban 102ml/perc/kg, és 25,14-27,9ml/perc/kg kutyában. A terminális felezési idő egyszeri intravénás adás esetén patkányban 1,5h, kutyában 1,9h. Patkányban az enterohepatikus körforgás 1,5%. A metadon kiválasztódik a tejben, szoptatott tengerimalac kölykökben is detektálható volt.

Farmakokinetikai interakciós vizsgálatok: patkányban az alkohol akut módon növelte, krónikusan csökkentette a metadon szintjét, illetve AUC értékét. A krónikus alkohol fogyasztás gyorsította az eliminációt. A diazepam egérágyban és patkány plazmában emelte a metadon koncentrációját, valószínűleg a metabolizmus gátlása révén. Érdekes módon a diazepam nem fokozta a légzésdepressziót. A dezipramin az alkoholhoz hasonlóan viselkedett, a phenobarbital gyorsította a metadon metabolizmusát.

III.4 Toxikológia

Egyszeri dózisú toxicitás: a metadon LD₅₀ értéke egyszeri per os, s.c., i.p. és i.v. adás után patkányban 100-150, 54, 24 illetve 22 mg/kg volt. A metadon szedatív volt a vizsgált fajokban (1-20 mg/kg, i.p., 1mg/kg i.v.). Patkányban midriázist okoz. Intravénás metadon dózisok kardiovaszkuláris hatásai enyhék voltak kutyákban. A metadon 0,03-15 mg/kg i.m. és i.p.; 0,5-2 mg/kg i.v. dózisban jelentős légzésdepresszív hatást fejtett ki, hipoxiával, hiperkapniával, acidózissal megnyúlt be- és kilégzési idővel. Majomban a metadon gátolta a CO₂ légzésstimuláló hatását. Tengerimalacban és patkányban a metadon megnyújtotta gasztrointesztinális tranzit időt.

Ismételt dózisok toxicitása_ többhónapos ismételt adagolású metadon toxicitását egerekben, patkányokban, nyulakban, tengerimalacokban és majmokban vizsgálták. Tengerimalacokban 25mg/kg/nap, majmokban 1mg/kg/nap metadon nem okozott hematológiai és májelváltozásokat.

Rövidfarkú majmokban egy hirtelen fellépő, potenciálisan életveszélyes állapotot írtak le 3-28 hét után korábban jól tolerált krónikus metadon adagolásnál. A reakció viselkedésváltozással és súlyos légzésdepresszióval járt, a vizuális ingerre kiváltott válasz latencia-ideje megnyúlt, a változások a metadon plazmakoncentrációjának emelkedésével jártak. A toxikus tünetek előre megjósolhatatlanok, de nalorphinnal még időben kivédhetők voltak. A metadon légzésdepresszív hatásához krónikus adagolás során (2,5-7,5 mg/kg/nap, 14 napig, intraperitoneális adagolás) jelentős tolerancia fejlődött ki. A krónikus metadon kezelés számos hormonális változást eredményezett: a tesztoszteron, LH, TSH, T₃-T₄ és a kortikoszteron szintje hím patkányban, és a dehidroepiandrosteron-szulfát szintje szülés előtti nőstény majmokban csökkent. A hormonális hatásokhoz 20-160 napos kezelés során szintén tolerancia fejlődött ki. A metadon a morfinhoz képest kisebb mértékben rontotta az immunválaszt *Candida albicans*, *Trichinella spiralis* és *Listeria monocytogenes* ellen egerekben és patkányokban. Négy napos

szubkután illetve 6 hetes orális metadon kezelés hatására a nem-specifikus IgG-szint megemelkedett, a fagocitózis és NK sejt aktivitás viszont csökkent. Egyes metadon-hatásokhoz tolerancia alakult ki egerekben és patkányokban s.c. és i.v. adagolás során (letális dózis nőtt, illetve az analgetikus hatás csökkent), viszont a letalitás szempontjából nem volt teljes kereszttolerancia morfin és metadon között. A metadon patkány agyban jelentős μ receptor deszenzitizációt eredményezett.

Genotoxicitás: a metadon genotoxicitására vonatkozó adatok nem egyértelműek. Baktériumokba (*E. coli*, *Salmonella typhimurium*) és élesztőgombákban (*Saccharomyces cerevisiae*, *Neurospora crassa*) minimális reakciókat tapasztaltak metadon hatására (0,001%-5% metadon koncentráció-tartományban). Az *E. coli* repair teszt enyhén emelkedett, az *E. coli* WP2uvrA törzsben enyhe mutagenitást mértek, *Neurospora crassa* gombában gyenge ad-3 forward mutációt találtak egér máj homogenátumból készített S9 aktivátor nélkül, aktivátor jelenlétében a mutagén hatás eltűnt. L5178Y egér lymphoma sejteken a metadon nem volt mutagén, ahogyan human tüdőembrió sejteken sem (0,1-5,0 mg/ml, 2 h inkubációs idő). *In vivo* mutagenitást vizsgáltak hím egér spermatocitákon. Az egereket 1, 2, 4 vagy 6 mg/kg methadone-HCl-dal kezelték i.p., naponta egyszer, három egymást követő napon. A spermatocitákat 45-50 nap múlva nézték. A transzlokációk gyakorisága egy sejtre vetítve dózisfüggő növekedést mutatott, kivéve a legmagasabb dózist, ahol hirtelen csökkent a transzlokációk gyakorisága. Patkány csontvelő sejteken a metadon nem növelte a kromoszóma aberrációk számát. A metadon *Drosophila*-ban sem bizonyult mutagénnek.

Karcinogenitás: hosszú távú vizsgálatok során B6C3F1 egerekben (15 és 60 mg/kg dózisban) és Fischer 344 patkányokban (20 és 60 mg/kg dózisban) 24 hónapos vizsgálat során a metadon nem bizonyult karcinogénnek. Rövid és középtávú vizsgálatokban tumor sejtvonalon (HeLa, 48 órás inkubáció) és szőrtelen egér xenograft modellen (10mg/kg 20 napig) a tumorsejtek osztódását inkább lassította.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás: fertilitás és az embrionális fejlődés korai szakaszára gyakorolt hatás vizsgálatok JBT/Jd egérben 22-24, illetve 32mg/kg metadon teratogénnek bizonyult, központi idegrendszeri fejlődési zavar mutatkozott. Hím egerek metadonnal történő kezelése után vemhes nőstényekben megnőtt a preimplantációs elhullás, de dózis-hatás összefüggést nem sikerült kimutatni. Patkányokban a hímek kezelése után valamelyest nőtt a kisebb súllyal született utódok aránya és a neonatális mortalitás. 10 napon keresztül napi 20 és 40mg/kg metadonnal kezelt nőstény patkányokban a fertilitási ráta a kontroll 90%-a volt, reprodukciós károsodást nem találtak, az alom mérete nem tért el a kontrollétól, és a koraszülött kölykök súlyában sem volt eltérés. Wistar és Sprague-Dawley patkányokban 6, 9 és 15 mg/kg metadon hatását vizsgálták prooestrus fázisban. 15mg/kg metadon mindkét törzsben, 9mg/kg Sprague-Dawley törzsben gátolta az ovulációt. Naltrexon gátolta a hatást. Az 1, 2, 4, 8, és 16 mg/kg i.p. adott metadon hörcsögben gátolta a szexuális viselkedést. Az embrionális és magzati fejlődés vizsgálata során vemhes nőstény egereknek a gesztáció 6. és 15. napja között s.c. beadott napi 5, 10, 20 és 28 mg/kg metadon 20mg/kg fölött gátolta a csontosodást, fokozta a magzati reszorpciót és csökkentette az almonkénti élő kölykök számát. Vemhes nyulakban és Harlan albino patkányokban a gesztáció 6. és 15. napja között napi 20 és 40 mg/kg per os metadon nem bizonyult teratogénnek. A születés előtti és utáni fejlődés vizsgálata során egerekben, patkányokban és majmokban az anyák nagy dózisú metadonnal történő kezelése 15-25%-kal csökkentette a kölykök születési súlyát. Egerekben a metadon nem befolyásolta az agy fejlődését. Patkánykölykökben a szoptatás idején a metadon szorongáskeltő hatást mutatott.

Emellett közvetlenül a születés után a metadonnal kezelt vemhes nőstények kölykeiben elvonási tünetek jelentkeztek. A metadonnal kezelt vemhes nőstények kölykeiben gyorsabban alakult ki tolerancia az analgetikus hatáshoz.

Egyéb toxicitási vizsgálatok: SH-SY5Y sejtvonalon a metadon nagy koncentrációban fokozta a sejthalált nem-apoptotikus mechanizmussal. Izolált patkány máj mitokondriumokon a metadon szétkapcsolta az oxidatív foszforilációt.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést. Mivel a Metadon EP tabletták forgalomba hozatali iránti kérelme a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás jogcímre épül, környezetterhelési kockázatbecslés nem szükséges.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A metadon évtizedek óta ismert és használt erős μ -agonista, szintetikus opioid vegyület. A kérelem metadon jól megalapozott használatára alapul, vagyis a Kérelmező pusztán irodalmi hivatkozások alapján, saját nem-klinikai és klinikai vizsgálatok elvégzése nélkül is kérheti a készítmény törzskönyvezését.

A publikus domainben a metadont valamilyen vonatkozásban tárgyalóan 13.172 tudományos cikk jelent meg. Ebből nem humán eredmények 2300 publikációban szerepelnek. A kérelmező a nem-klinikai összefoglalóban ismertette az *in vitro* és *in vivo* farmakodinámiai, farmakokinetikai és toxikológiai adatokat. A közölt nem-klinikai adatok elégségesek a kérelem megalapozásához.

A Metadon EP tabletták forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A beadvány a metadon jó gyógyászati alkalmazására való hivatkozáson, így a metadon hatékonyságának és biztonságosságának igazolása irodalmi hivatkozásokon keresztüli bemutatása elfogadható. A klinikai összefoglaló részletesen ismerteti a metadonra vonatkozó humán adatokat.

IV.2 Farmakokinetika

Felszívódás, biológiai hozzáférhetőség

Ami az abszolút biológiai hozzáférhetőséget illeti, 20 mg metadon *per os* alkalmazása után ópiátfüggőkben a plazma csúskoncentráció (t_{max}) $3 \pm 1,4$ h elteltével alakult ki. Az átlagos biológiai hozzáférhetőség $79 \pm 21\%$. Egy másik, hasonló vizsgálatban mind egyszeri dózis alkalmazása, mind többszörös adagolás után a biológiai hozzáférhetőség 90-96% között volt. Tumoros fájdalom esetén a metadon abszolút biológiai hozzáférhetősége $79 \pm 11,7\%$ volt, terminális felezési ideje pedig $30,4 \pm 16,3$ h. Egészséges önkéntesekben 10mg metadon alkalmazása után a terminális felezési idő 34-37%, az átlagos biológiai hozzáférhetőség 85% volt, a plazma csúskoncentráció 2,1h múlva alakult ki. További vizsgálatok hasonló eredményeket adtak, a felezési idő nem függött az alkalmazás módjától.

Dózis-arányosság: klinikai vizsgálatban metadon-fenntartó programban résztvevő betegekben a metadon plazmakoncentrációja jól korrelált a kapott dózissal. A metadon dózis-koncentráció összefüggése 3mg és 100mg között lineáris.

Eloszlás

A metadon albuminhoz történő kötése függ az albumin koncentrációjától. Egészséges önkéntesekben 10% körüli nem kötött metadon frakciót mértek, Ez az adat megegyezik a metadonnal kezelt betegekben mért értékkel. A plazmakötődés mértéke azonban nagy egyedi eltéréseket mutathat.

Metabolizmus, biotranszformáció

Irodalmi adatok alapján a metadon a májban metabolizálódik, metabolizmusában számos kevert funkciójú monooxygenáz enzim (citokróm-P₄₅₀ enzimek, CYP) vesz részt: CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19. Fő metabolitjai a következők: 2-etilidén-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidin (EDDP), 2-etil-5-metil-3,3-difenilpiralin (EDMP), 4-dimetilamino-2,2-difenilvaleriánsav, 1,5-dimetil-3,3-difenil-2-pyrolidon, normetadol. A szelektív CYP3A4 gátló troleandomycin és ketokonazol, a CYP2C9 gátló szulfafenazol, a CYP2D6 gátló fluoxetin és a CYP2C9 gátló omeprazol szignifikánsan gátolta a metadon metabolizmusát.

Nincs bizonyíték arra, hogy a metadon és metabolitjai konjugálódnának.

Elimináció

A metadon és metabolitjai a vesén keresztül ürülnek ki. A vizelet pH befolyásolja a metadon féléletidejét; egy klinikai vizsgálat szerint savas vizeletben a felezési idő $19,5 \pm 3,6$ h, míg alkalikus vizeletben $42,1 \pm 8,8$ h volt. A metadon látszólagos eloszlási térfogata ugyancsak nagyobb volt alkalikus vizelet esetén ($3,51 \pm 0,41$ l/kg, illetve $5,24 \pm 0,83$ l/kg).

A metadon kiválasztódik az anyatejbe. Egy klinikai vizsgálat szerint a metadon átlagos koncentrációja az anyatejben $0,132 \pm 0,028$ µg/ml volt. Az anyatej/vérplazma koncentráció arány 0,52 és 0,661 között változott. Későbbi vizsgálatok ezeket az adatokat megerősítették. A metadonnal kezelt anyák szoptatott csecsemő az anyák metadon dózisának 2,79%-át kapták. A csecsemőkben is meghatározták a metadon koncentrációt, amely néhány esetben a méréshatár alatt volt, más csecsemőknél pedig 6,5 µg/l körül. Az adatokból azt a következtetést lehet levonni, hogy az anyatejjel a csecsemőkbe bevitt metadon nem képes elnyomni a függő anyák csecsemőiben kialakuló ópiát-elvonási tüneteket.

A továbbiakban a kérelmező megfelelő módon tárgyalja az életkor hatását, a genetikai polimorfizmus szerepét, a máj- és vesebetegeket, valamint a várható farmakokinetikai interakciókat.

IV.3 Farmakodinámia

A metadon szintetikus difenilheptán-származék opioid-agonista, amely a morfinhoz hasonló farmakológiai hatásokkal rendelkezik. A metadon hatásait µ-opioid receptorokon keresztül fejti ki. A µ-opioid receptorok (MOR) felelősek a szupraspinalis analgéziáért, a légzésdepresszív hatásért, az eufóriáért, a szedatív hatásért, a csökkent gasztrointesztinális motilitásért és a szomatikus dependencia kialakulásáért. A MOR1 altípus közvetíti az analgetikus és euforizáló hatást, a MOR2 pedig a légzésdepressziót, a dependenciát és a szedatív hatást. A metadon kevésbé kötődik a κ és a δ opioid receptorokhoz. A metadonról NMDA-agonista hatást is kimutattak, ennek farmakológiai jelentősége nem ismert.

Vizsgálták a metadon hatását az EEG-jellemzőkre ópiát-elvonás során. A vizsgálat jelentőségét az adja, hogy ópiátfüggő betegekben a kognitív változásokat jellemző EEG eltérések kísérik. A metadon helyreállította az EEG hullámok jellegét és időbeli szerkezetüket is.

A metadonnak vizsgálták a kognitív funkciókra és a hangulatra kifejtett hatásait is. A kognitív funkciók szignifikánsan romlottak, míg a hangulatra kifejtett hatás nem volt egyértelmű.

Ami a farmakodinámiai interakciókat illeti, a metadon gátolja a vérlemezkék szerotonin felvételét, ezért a szerotonin re-uptake gátló gyógyszerekkel történő kölcsönhatást nem lehet kizárni.

Vizsgálták a metadon és a diazepam kölcsönhatását is. Diazepam adása pszichomotoros teljesítménycsökkenést, reakcióidő növekedést és oxigénszaturáció csökkenést eredményezett. A szívfrekvencia és a testhőmérséklet nem változott. A flukonazol együttadása egy előrehaladott gyomortumoros betegben légzésdepresszióhoz vezetett.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az opioid-függőség kezelése szempontjából a kérelmező két aspektust vizsgált meg, és ezeket kívánta alátámasztani. az egyik az ún. detoxifikáció, amely során az ópiátfüggő beteget fokozatosan “leveszik” a szerről, a szubsztitúcióra adott metadon dózisát fokozatosan nullára csökkentik. Ilyenkor a beteg ópiát nélkül sem szenved szomatikus elvonási tünetektől. Ebben az esetben minden ópiát hatáshoz korábban kialakult tolerancia is eltűnik.

A másik aspektus a fenntartó terápia, amikor a függő beteg annyi metadont kap folyamatosan, amely mind az elvonási tüneteket, mind a cravinget jelentősen csökkenti. Ilyenkor a metadont nem vonják el teljesen. A Kérelmező az irodalomból csak a legmagasabb szintű klinikai farmakológiai bizonyítékokat biztosító vizsgálatok (metaanalízisek, kettős-vak kontrollált vizsgálatok) eredményeit vette figyelembe. Ez a megközelítés elfogadható.

Detoxifikálás

Opioid-detoxifikálási klinikai vizsgálatokban, amelyekben metadon is szerepelt, egyik komparátorhoz (lofexidin, klórdiazepoxid, morfin, diacetylmorfin [heroin]) sem sikerült szuperioritást kimutatni. Négy vizsgálat közül egyben, amikor a metadont klórdiazepoxiddal hasonlították össze, metadon mellett szignifikánsan enyhébb elvonási tüneteket tapasztaltak.

A detoxifikálási terápiákat összehasonlító metaanalízisben nem találtak alapvető klinikai különbségeket a metadon és az alfa2 adrenerg agonisták között sem a kezelésben maradás, sem a diszkomfortérzés mértéke, sem pedig a detoxifikáció sikerének mértékében. Egy vizsgálatban a korai elvonási tünetek mértéke a metadon csoportban enyhébb volt, mint a lofexidin csoportban. A metadon csoportban a tünetek csak később jelentkeztek, akkor, amikor a metadon dózisát drasztikusan csökkentették. Két vizsgálatban a metadon szuperiornak bizonyult az alfa2 agonistákkal szemben a gyors detoxifikációs terápiában, mivel az elvonási tünetek gyorsabban enyhültek és kevesebb nemkívánatos hatás jelentkezett.

Ezek a vizsgálatok igazolták, hogy orvosi felügyelet mellett csökkentve a metadon dózisát átmenetileg szünetelhet a heroin és más illegális szerek abúzus.

Fenntartó terápia

Hat klinikai vizsgálatból származnak adatok az ópiátfüggők metadonnal történő fenntartó terápájának értékeléséhez. Három vizsgálatban változó, három vizsgálatban pedig fix dózis metadonnal kezelték a betegeket. Egy vizsgálatban a metadon szignifikánsan jobbnak bizonyult a buprenorfinnal a vizsgálatot befejezők és a metadonon maradó betegek számában, egy másik vizsgálatban, ahol változtatható volt a dózis, csak megközelítette a szignifikáns különbséget a metadon a buprenorfinhoz képest. Egy harmadik vizsgálat szerint a metadon szignifikánsan csökkentette mind a diacetylmorfin (heroin) mind a morfin objektív és szubjektív elvonási tüneteit valamint a heroin utáni vágy mértékét is. Egy klinikai vizsgálatban 30 mg metadon szuperiornak bizonyult 1 mg buprenorfinhoz képest minden klinikai végpontban, de a szignifikancia eltűnt, amikor 3 mg és 8 mg buprenorfinnal hasonlították össze a metadont. Szignifikáns különbséget akkor sem tapasztaltak, amikor 60 mg metadont hasonlítottak össze 8 mg buprenorfinnal. Placeboval összehasonlítva 50 mg metadon szignifikánsan jobb eredményeket adott, a vizsgálatot befejezők száma nagyobb volt, hasonlóan a kezelésben maradtak számához és a kisebb számú opioid-

pozitív vizelet minták számához. 20mg metadon azonban csak a vizsgálatot befejezők számában volt jobb, mint a placebo.

Összefoglalva elmondható, hogy a metadonra vonatkozó irodalmi adatok mind az opioid-detoxifikációban, mind a fenntartó kezelésben alátámasztják a metadon terápiás indikációját. Egyetlen klinikai vizsgálat eredménye sem utalt arra, hogy bármely pozitív komparátor superior lenne a metadonhoz, így a metadon szerepe az opioid addikció első vonalbeli kezelésében továbbra is megkérdőjelezhetetlen.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Klinikai és farmako-epidemiológiai vizsgálatokat kifejezetten abból a célból végeztek el, hogy a metadon ismert farmakodinámiai hatásai miatt fellépő kockázatokat felmérjenek. Ismert kockázatként azonosították a kardiovaszkuláris hatásokat, idegrendszeri, gasztrointesztinális és légzőrendszeri hatásokat egyaránt. Posztmarketing adatok ugyancsak rendelkezésre állnak. A már forgalomban lévő Metadon DAK 5mg és 20mg tabletta (Nycomed, Dánia, forgalomba hozatali engedélyével 1976) ismert mellékhatás-profilja vonatkozhat a Metadon EP tabletták biztonságossági profiljára is. A Metadon EP nemkívánatos hatásait az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató megfelelően foglalják össze.

A leggyakoribb mellékhatások a hányinger és hányás (a betegek 20%-ánál), székrekedés, álmoság és zavartság. Hosszú távú kezelés során ezekre a mellékhatásokra (a székrekedés kivételével) tolerancia alakul ki. Nagy dózisok alkalmazása során előfordulhat légzésdepresszió és hypotónia.

IV.6 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Megnyúlt QTc intervallum, Torsades de pointes
	Légzésdepresszió
	Pulmonáris ödéma
	Túladagolás
	Obstruktív vagy gyulladásos bélbetegség
	Bélelzáródás (paralyticus ileus)
	Jóindulatú prosztata-megnagyobbodás, húgycső-szűkület
	Májkárosodás
	Visszaélés, a feloldott tabletta illegális intravénás alkalmazása
	Povidon okozta máj - és vesekárosodás
Fontos lehetséges kockázatok	Egyidejű alkalmazás olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják vagy indukálják a CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6 izoenzimeket
	Terhesség
	Szoptatás
Hiányzó információ	Termékenységi

A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok.

További farmakovigilanciai-vizsgálatokat a kérelmező nem tervez.

Az engedélyezést követő – a hatékonyságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása

Nem terveznek az engedélyezést követően elvégzendő hatásossági vizsgálatokat.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatcsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések
Fontos azonosított kockázatok		
Megnyúlt QTc intervallum, Torsades de pointes	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.3 és 4.4 fejezetében, és felsorolva a 4.8 pontban, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2 fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag fekvő- vagy járóbeteg (Drogambulancián) Intézetben belül, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Légzésdepresszió	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.3, 4.4 4.8 és 4.9 fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2 fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény- Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Pulmonális ödéma	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.8. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 4. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Túladagolás	Figyelmeztetés az Alkalmazási Előírás 4.9. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a Betegtájékoztató 3. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Obstruktív vagy gyulladásos bélbetegség	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegtájékoztató 2. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Paralyticus ileus	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.3. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a Betegtájékoztató 2. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diag-	Nincsenek

	nóvizist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	
Jóindulatú prosztata-megnagyobbodás, húgycső szűkület	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Májkárosodás	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a Betegtájékoztató 2. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Visszaélés, a feloldott tabletta illegális intravénás alkalmazása	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.2. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 3. fejezetében: a készítmény kizárólag szájon át történő alkalmazásra való, és injekcióban történő beadása tilos. Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Povidon okozta máj - és vesekárosodás	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.2. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 3. fejezetében: A készítmény kizárólag szájon át történő alkalmazásra való, és injekcióban történő beadása tilos. Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
<i>Fontos lehetséges kockázatok</i>		
Egyidejű alkalmazás olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják vagy indukálják a CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6 izoenzimeket	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.5. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Terhesség	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.6. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a betegájékoztató 2. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek
Szoptatás	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.6. fejezetében, valamint figyelmeztetés a betegek részére a Betegtájékoztató 2. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek

Hiányzó információk		
Termékenység	Figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.6. fejezetében: kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszer-készítmény. Kizárólag Drogambulancián, orvosi felügyelet mellett alkalmazható.	Nincsenek

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A metadont évtizedek óta használják mind fájdalomcsillapítóként (ez nem indikációja a jelen beadványban szereplő készítménynek), mind ópiát függők szubsztitúciós kezelésére és a függőség komplex terápiájának részeként. Ebben a vonatkozásban a kérelmező magas szintű klinikai evidenciákat idézett, amelyek alátámasztják a metadon helyét az ópiát-függőség terápiájában. Az alkalmazási előírásban közölt adagolási utasítás megfelel a vizsgálatokban használt terápiás dózisoknak (a rendkívül nagymértékű ópiát-tolerancia indokolja a napi 60-120mg metadon adását is). A klinikai hatékonyság felnőttek opioid-függőségének kezelésére megfelelően alátámasztott.

A metadon klinikai biztonságossága szintén jól ismert. Nemkívánatos hatásai nagyrészt megegyeznek a többi erős opioid-agonista gyógyszer mellékhatásaival. Különös figyelmet kell azonban fordítani a QT idő megnyúlásra (kálium-csatorna blokkoló hatás), amely Torsade de pointes kialakulásához vezethet. A Kérelmező megfelelően kitért a metadon biztonságosságának elemzésére.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a metadon készítménye. A kért javallat: az opioid-típusú kábítószeres, elsősorban heroin-függőségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A kérelem jogalapja a metadon-tabletták jól megalapozott gyógyászati alkalmazására való hivatkozás volt, amelyet megfelelően alátámasztottak. A kérelmező referencia-készítménnyel való alapvető hasonlóság igazolásán kívül irodalmi összefoglalókat nyújtott be.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A metadonra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható, külön jogszabály szerint kábítószerként és pszichotróp anyagként minősített gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
<i>Új, alternatív hatóanyag gyártó bejelentése (IA_{IN}/ B.III.1.a.3)</i>	OGYI/3233-1/2015	Nem	2015.01.27.	2015.02.27.		
	OGYI/3234-1/2015					
	OGYI/3237-1/2015					
	OGYI/3239-1/2015					