

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia metadónových liekov na perorálne použitie obsahujúcich povidón

Metadón je syntetický opioid. Metadón sa používa na liečbu stredne silnej až silnej bolesti a používa sa aj ako udržiavacia/substitučná liečba pri liečbe závislosti od opioidov. Liečba metadónom by sa mala podávať v rámci širšieho reedukačného programu, ako substitučná liečba závislosti od opioidov (OST).

Dňa 2. apríla 2014 nórska lieková agentúra (NOMA) postúpila vec podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES týkajúci sa metadónových liekov na perorálne použitie obsahujúcich povidón a požiadala Výbor pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC), aby preskúmal pomer prínosu a rizika pre všetky perorálne metadónové lieky obsahujúce polyvinylpyrolidón (vo všeobecnosti známejší pod názvom povidón alebo PVP) registrované v EÚ a aby prijal odporúčanie pre Koordinačnú skupinu pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy – humánne (CMDh) týkajúce sa opatrení potrebných na zaistenie bezpečného a účinného používania, ako aj toho, či povolenie na uvedenie na trh pre tieto lieky treba zachovať, pozmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Preskúmanie perorálnych metadónových liekov obsahujúcich povidón sa začalo 10. apríla 2014, v súlade s článkom 107 písm. i) smernice 2001/83/ES. Nasledovalo po tom, čo agentúra NOMA na základe hlásení o závažných nežiaducich udalostiach, ktoré boli zaznamenané u bývalých a súčasných toxikomanov, prijala rozhodnutie pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie na trh iba pre jeden perorálny roztok metadónu obsahujúci povidón existujúci na vnútroštátnom trhu.

Povidón je pomocná látka dostupná v rôznych molekulárnych veľkostiach, od K12 (nízka molekulová hmotnosť (Mw), priemerná Mw ~2000) do K90 (vysoká molekulová hmotnosť, priemerná Mw 1 100 000). Používa sa najmä v perorálnych roztokoch (K90) ako látka zvyšujúca ich viskozitu alebo v tabletoch ako spojivo (napr. K25, K30).

V rámci tohto konania o postúpenej veci bola uznaná účinnosť metadónu podávaného ako substitučná liečba závislosti od opioidov. Celková účinnosť metadónovej udržiavacej liečby je zmieňovaná v literatúre a bola skúmaná vo viacerých článkoch. Udržiavacia liečba s flexibilným dávkovaním metadónu je v prípade osôb závislých od opioidov klinicky účinnejšia ako žiadna medikamentózna liečba.

Perorálny roztok metadónu obsahujúci povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou (K90)

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o bezpečnosti, predovšetkým ohľadom rizík súvisiacich so zneužitím metadónových liekov na perorálne použitie obsahujúcich povidón, ku ktorému došlo injekčným podaním týchto liekov. Pri preskúmaní bolo zohľadnených 15 prípadov závažných nežiaducich reakcií hlásených v Nórsku. Tieto prípady sa týkali bývalých a súčasných toxikomanov užívajúcich drogy v injekčnej forme vo veku od 24 do 53 rokov. Bolo hlásených štrnásť (14) prípadov zlyhania obličiek. Sfarbenie biologických vzoriek vo všetkých prípadoch podporuje záver, že došlo k nahromadeniu povidónu v postihnutých orgánoch. Na preskúmanie boli predložené vzorky získané zo šiestich biopsií obličiek, pričom všetky preukázateľne obsahovali usadeniny povidónu v tubulárnom a intersticiálnom tkanive. V ostatných ôsmich prípadoch neboli k dispozícii vzorky získané z biopsie obličiek, usadeniny povidónu však boli zistené pri biopsii iných tkanív. U piatich pacientov bola hlásená deštrukcia kostnej hmoty a/alebo postihnutie kostnej drene (vrátane anémie) a výsledky biopsických vyšetrení preukázali hromadenie povidónu v kostnej dreni. V prípade jedného z týchto piatich pacientov biopsia kostnej drene ukázala, že približne do 90 % tkaniva obsahujúceho usadeniny povidónu sa infiltrovali histiocyty a iba 5 % kostnej drene ostalo k dispozícii na erytropoézu. U dvoch z týchto piatich pacientov boli zaznamenané patologické zlomeniny, pričom usadeniny povidónu boli prítomné aj v kostnom tkanive.

Výbor PRAC vzal na vedomie, že všetkých 15 prípadov bolo hlásených ako „zámerné zneužitie lieku“, „usádzanie lieku“ a „liek podaný nesprávnym spôsobom“ a tieto prípady preskúmalo regionálne farmakovigilačné centrum v Nórsku ako eventuálne alebo pravdepodobne súvisiace s injekčným podaním povidónu. Väčšina pacientov bola v súčasnej dobe alebo v minulosti zaradená do programov substitučnej liečby závislosti od opioidov. V prípade 12 z 15 pacientov bol k dispozícii dôkaz (vzorka moču alebo vyhlásenie pacienta), že im bol predpísaný metadón alebo že užíli metadón. U ostatných troch pacientov táto informácia chýbala. V deviatich prípadoch bola v rámci anamnézy zaznamenaná toxikománia s injekčným podávaním látok a v ôsmich z týchto deviatich prípadov anamnéza obsahovala injekčné podanie metadónu určeného na perorálne použitie.

Podľa údajov dostupných vo vedeckej literatúre nebolo smerodajne preukázané, že existuje súvislosť medzi usázaním povidónu a poruchou funkcie obličiek. Na druhej strane však bola dostatočne preukázaná príčinná súvislosť medzi usadeninami povidónu a zlyhaním kostnej drene resp. zlomeninami kostí a patofyziologický mechanizmus podľa všetkého súvisí s priestorovou kompetitivitou medzi usadeninami a kostnou dreňou (Kepes a kol. 1993; Kuo a kol. 1997; Dunn a kol. 1998; Huang a kol. 2012).

Distribúcia a eliminácia povidónu pri injekčnom podaní bola dôkladne preskúmaná a štúdie, pri ktorých bol použitý rádioaktívne označený povidón s rôznou molekulovou hmotnosťou preukázali, že odbúravanie polymérov po intravenóznom podaní závisí od molekulovej hmotnosti. Po parenterálnom podaní sa všeobecne uznáva, že povidón s nízkou molekulovou hmotnosťou ($M_w < 25\,000$) sa rýchlo vylučuje obličkami: glomeruly dokážu v priebehu niekoľkých dní vylúčiť všetok povidón s molekulovou hmotnosťou 40 000 a nižšou. Normálne glomeruly zdravých ľudských jedincov sú relatívne nepriepustné pre povidón s $M_w > 70\,000$ (zatiaľ čo u osôb postihnutých nefrózou dochádza k zvýšeniu priepustnosti pre väčšie molekuly). Retikuloendotelový systém (RES) zachytáva molekuly s $M_w > 110\,000$ (Rava kol.in a kol. 1952; Hulme and Hardwicke 1968). K hromadeniu povidónu s vysokou molekulovou hmotnosťou preto dochádza, ak je podaný vo forme intravenózneho injekcie a usádzanie povidónu v orgánoch a tkanivách (najmä v kostnej dreni a kostnom tkanive) bolo podľa údajov dostupných v literatúre zaznamenané po intravenóznom podaní väčšieho množstva povidónu, ktoré viedlo k „chorobe z ukladania povidónu“ (Kepes a kol. 1993; Kuo a kol. 1997; Dunna kol. 1998; Huang a kol. 2012).

V súvislosti so skúmaním metadónových liekov obsahujúcich povidón výbor PRAC zaznamenal, že povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou sa nachádzal iba v jednom perorálnom roztoku metadónu s koncentráciou 2 mg/ml (obsahujúci 11,7 mg/ml povidónu s vysokou molekulovou hmotnosťou, K90). Ak by sa tento perorálny roztok opakovane podával vo forme injekcie, došlo by k trvalej retencii povidónu a jeho hromadeniu v orgánoch a tkanivách, čo by potenciálne mohlo viesť k vážnemu poškodeniu zdravia. Výbor PRAC tiež poznamenal, že zneužitie metadónového lieku vyplývajúce z jeho injekčného podania predstavuje podstatné riziko v cieľovej populácii, pričom existujú dôkazy, že výskyt injekčného podania metadónu určeného na perorálne použitie u toxikomanov užívajúcich drogy v injekčnej forme sa pohybuje od 5,0 do 79,5 % (Winstock a kol. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al 2005, Judson G a kol. 2010, a Vlahov D a kol. 2007), a že podľa všetkého neboli nahlásené všetky prípady.

I keď nemožno s istotou potvrdiť, o aký druh metadónu ide, vychádzajúc z dostupnosti lieku a vzorca jeho používania v západnom Nórsku existuje podozrenie, že zistené závažné nežiaduce reakcie (napr. anémia a porucha funkcie kostnej drene) boli spôsobené usadeninami povidónu u toxikomanov, ktorí zneužívali perorálne roztoky metadónu obsahujúce povidón K90.

Povidón K90 sa pôvodne začal pridávať do perorálnych roztokov metadónu kvôli zvýšeniu viskozity a zníženiu rizika zneužitia lieku jeho injekčným podaním. Dostupné údaje však nepreukazujú účinnosť povidónu v súvislosti so znížením tohto rizika. Informácie o lieku pre tento perorálny roztok metadónu už obsahujú jednoznačné poučenie, že tento liek sa nesmie aplikovať injekčne. Okrem toho sa

zvažovalo doplnenie upozornení do označenia lieku, ale priame informácie adresované pacientom vzbudzujú zvedavosť a podľa názoru odborníkov je nepravdepodobné, že také opatrenia ďalej znížia riziko injekčného podania. Taktiež sa diskutovalo o podaní každej dávky pod odborným dohľadom, toto opatrenie by však bolo náročné dôsledne uplatňovať v každodennej praxi substitučnej liečby závislosti od opioidov a mohlo by viesť k vážnemu nerešpektovaniu. Preto výbor PRAC vzal na vedomie, že ďalšie opatrenia na zníženie rizika by nezmiernili známe riziko zneužitia lieku určenou cieľovou populáciou a súvisiaceho potenciálneho vážneho poškodenia zdravia spôsobeného injekčným podaním povidónu s vysokou molekulovou hmotnosťou (K90).

Vzhľadom na hlásené závažné nežiaduce reakcie, vrátane postihnutia kostnej drene (napr. anémia) a patologických zlomenín, ako aj na potenciálne hromadenie povidónu s vysokou molekulovou hmotnosťou pri injekčnom podaní a s prihliadnutím na potvrdené ťažkosti znemožňujúce adekvátne zmierniť dobre známe riziko zneužitia lieku cieľovou populáciou výbor PRAC dospel k záveru, že v prípade perorálneho roztoku metadónu obsahujúceho povidón K90 prínosy neprevažujú riziká. Výbor PRAC preto odporúča pozastaviť platnosť povolenia na uvedenie tohto lieku na trh. Toto pozastavenie možno zrušiť iba vtedy, ak zloženie tohto lieku bude vhodným spôsobom upravené, s prihliadnutím na jeho potenciál zneužitia.

Tablety obsahujúce metadón a povidón s nízkou molekulovou hmotnosťou (K25 alebo K30)

K ďalším metadónovým liekom obsahujúcim povidón, ktoré sú predmetom tohto skúmania, sú tablety obsahujúce povidón s nižšou molekulovou hmotnosťou (napr. K25, K30, taktiež v menšom množstve), o ktorom je známe, že sa vylučuje obličkami a preto sa nepredpokladá, že by dochádzalo k jeho zadržiavaniu v organizme. Tieto lieky sa preto nespájajú s potenciálom spôsobiť poškodenie zdravia tak, ako v prípade perorálnych roztokov obsahujúcich povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je v prípade týchto liekov priaznivý za predpokladu, že do informácie o lieku budú začlenené potrebné zmeny tak, aby sa zosúladiť a posilnil odkaz, že tieto tablety sú určené iba na perorálne podanie a nesmú sa aplikovať injekčne.

Dôvody odporúčania prijatého výborom PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie konanie podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES týkajúce sa liekov na perorálne použitie obsahujúce metadón a povidón,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje pochádzajúce z uverejnenej literatúry, predklinických a klinických štúdií a postmarketingovej praxe týkajúce sa bezpečnosti liekov na perorálne použitie obsahujúcich metadón a povidón, ďalej odpovede predložené držiteľmi rozhodnutia o uvedení na trh (MAH) v písomnej forme a počas ústneho prerokovania, výsledok ad hoc stretnutia poradnej skupiny odborníkov, ako aj údaje predložené poskytovateľmi finančných prostriedkov súvisiace najmä s rizikami vyplývajúcimi zo zneužívania liekov ich injekčným podaním, čo je dobre známe riziko v cieľovej populácii,
- výbor PRAC zvažil hlásené prípady, vrátane smrteľných prípadov u bývalých alebo recidivujúcich toxikomanov používajúcich drogy v injekčnej forme a vzal na vedomie závažné nežiaduce reakcie, povaha ktorých (vrátane nežiaducich účinkov postihujúcich kostnú dreň a patologických zlomenín) vždy súvisela s hromadením povidónu, a tiež vzal na vedomie, že bioptické vyšetrenia preukázali ukladanie povidónu v orgánoch a tkanivách. Vo väčšine prípadov možno potvrdiť predpísanie alebo používanie metadónu, zatiaľ čo niektoré prípady taktiež pripúšťali injekčné podanie metadónu na perorálne použitie,

- výbor PRAC bol toho názoru, že dostupné predklinické a klinické údaje dokazujú, že pri injekčnom podaní povidónu s vysokou molekulovou hmotnosťou (> 110 000) pravdepodobne dochádza k jeho trvalému zadržaniu v organizme, predovšetkým v kostnej dreni a kostnom tkanive. To vedie k vzniku „choroby z ukladania povidónu“, ktorá môže spôsobiť závažné poškodenie zdravia. Existuje dôkaz, že povidón s nižšou molekulovou hmotnosťou (< 25 000) sa pomerne ľahko vylučuje z tela von, zatiaľ čo povidón s vyššou molekulovou hmotnosťou sa z tela nevylučuje ($M_w > 110\ 000$) alebo sa vylučuje iba čiastočne ($M_w > 70\ 000$);

Perorálny roztok metadónu obsahujúci povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou (K90)

- výbor PRAC konštatoval, že povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou bol prítomný iba v jednom perorálnom roztoku metadónu s koncentráciou 2 mg/ml, ktorý obsahuje povidón K90 s priemernou molekulovou hmotnosťou 1 100 000. Povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou (> 110 000) sa nevylučuje obličkami a preto pri jeho opakovanom injekčnom podaní dôjde k jeho zadržiavaniu v organizme, čo môže viesť k vážnemu poškodeniu zdravia,
- výbor PRAC konštatoval, že riziko zneužitia liekov na perorálne použitie obsahujúcich metadón tým, že sa podávajú injekčne, je dobre známe v prípade cieľovej populácie, čo dokazujú aj údaje, ktoré sú k dispozícii v literatúre,
- výbor PRAC vzal na vedomie, že potenciálne poškodenia zdravia pravdepodobne súviselo so zneužitím perorálnych roztokov metadónu, ktoré obsahujú povidón K90 s vysokou molekulovou hmotnosťou,
- výbor PRAC vzal na vedomie, že navrhované opatrenia na zníženie rizika spočívajúce v aktualizácii informácií o leku by nezmiernili známe riziko zneužitia lieku určenou cieľovou populáciou a súvisiaceho potenciálneho vážneho poškodenia zdravia spôsobeného injekčným podaním povidónu s vysokou molekulovou hmotnosťou (K90),
- výbor PRAC na základe dostupných údajov dospel k záveru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES je pomer prínosu a rizika v prípade perorálnych roztokov metadónu obsahujúcich povidón K90 nepriaznivý,
- výbor PRAC zvažil primeranú reakciu na dôkaz o poškodení zdravia,

preto, v súlade s ustanoveniami článku 107 písm. j) ods. 3 smernice 2001/83/ES, výbor PRAC odporúča pozastaviť platnosť povolení na uvedenie na trh pre perorálny roztok metadónu obsahujúci povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou (K90).

Toto pozastavenie možno zrušiť až po tom, čo príslušné vnútroštátne úrady členských štátov EÚ overia, že držiteľ rozhodnutia o uvedení na trh splnil nasledovné podmienky:

Držiteľia rozhodnutia o uvedení na trh musia vhodným spôsobom upraviť zloženie lieku, s prihliadnutím na jeho potenciál zneužitia.

Tablety obsahujúce metadón a povidón s nízkou molekulovou hmotnosťou (K25 alebo K3)

- výbor PRAC vzal na vedomie, pokiaľ by došlo k injekčnému podaniu povidónu s nízkou molekulovou hmotnosťou (K25 alebo K30) obsiahnutému v tabletách obsahujúcich metadón, predpokladá sa, že povidón by bol rýchlo vylúčený z organizmu a nedochádzalo by k jeho hromadeniu a preto nesúvisí s potenciálnym rizikom poškodenia zdravia tak, ako je tomu v prípade perorálnych roztokov obsahujúcich povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou,
- výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je v prípade týchto liekov priaznivý za predpokladu, že do informácie o leku budú začlenené potrebné zmeny tak, aby sa zosúladiť a posilnil odkaz, že tieto tablety sú určené iba na perorálne podanie a nesmú sa aplikovať injekčne,

preto, v súlade s ustanoveniami článku 107 písm. j) ods. 3 smernice 2001/83/ES, výbor PRAC odporúča vykonať zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre tablety obsahujúce metadón a povidón s nízkou molekulovou hmotnosťou (K25 alebo 30).

Dohoda Koordinačnej skupiny pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy – humánne (CMDh)

Koordinačná skupina CMDh, s prihliadnutím na odporúčanie výboru PRAC z 23. júla 2014 prijatého na základe článku 107 písm. k) ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES, dospela k súhlasnému stanovisku týkajúcemu sa pozastavenia platnosti povolení na uvedenie na trh pre perorálny roztok metadónu obsahujúci povidón s vysokou molekulovou hmotnosťou (K90). Podmienka zrušenia pozastavenia platnosti týchto povolení na uvedenie na trh je stanovená v prílohe IV.

Koordinačná skupina CMDh taktiež dospela k súhlasnému stanovisku ohľadom zmeny podmienok platnosti povolení na uvedenie na trh pre tablety obsahujúce metadón a povidón s nízkou molekulovou hmotnosťou (K25 alebo K30), pre ktoré sú zmeny, ktoré treba začleniť do súhrnu charakteristických vlastností lieku a do písomnej informácie pre používateľov, stanovené v prílohe III.

Harmonogram realizácie dohody je uvedený v prílohe V.