

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení perorálních léčivých přípravků s metadonem obsahujících povidon

Metadon je syntetický opioid. Metadon se používá k léčbě středně závažné až závažné bolesti a rovněž jako udržovací/substituční přípravek k léčbě závislosti na opioidech. Léčba metadonem by se měla provádět v rámci širšího rehabilitačního programu, substituční terapie závislosti na opioidech (OST).

Dne 2. dubna 2014 zahájila NOMA, Norská agentura pro léčivé přípravky, postup předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 107i směrnice 2001/83/ES týkající se perorálních léčivých přípravků s metadonem obsahujících povidon s požadavkem na výbor PRAC, aby přezkoumal poměr přínosů a rizik veškerých perorálních léčivých přípravků s metadonem, které obsahují také polyvinylpyrrolidon (známější jako povidon nebo PVP) a které jsou registrovány v EU, a aby koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy (CMDh) doporučil, jaká nezbytná opatření lze zavést k zajištění bezpečného a účinného použití a zda mají být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena či stažena. Přezkoumání perorálních léčivých přípravků s metadonem obsahujících povidon bylo zahájeno dne 10. dubna 2014 podle článku 107i směrnice 2001/83/ES. Toto přezkoumání následovalo po rozhodnutí agentury NOMA pozastavit pouze perorální roztok s metadonem obsahující povidon a distribuovaný na domácím trhu, na základě zpráv o závažných nežádoucích příhodách u dřívějších nebo současných drogově závislých osob v Norsku.

Povidon je pomocná látka vyskytující se ve variantách s různou molekulární velikostí od K12 (nízká molekulární hmotnost (M_m), průměrná $M_m \sim 2\ 000$) až po K90 (vysoká M_m , průměrná $M_m\ 1\ 100\ 000$). Používá se zejména v perorálních roztocích (K90) jako látka zvyšující viskozitu nebo jako pojivá látka (např. K25, K30) v tabletách.

V tomto postupu přezkoumání byla potvrzena účinnost metadonu podávaného při OST. Celková účinnost udržovací léčby metadonem byla popsána v literatuře a přezkoumána v několika článcích. Udržovací terapie metadonem s proměnlivou dávkou je u osob závislých na opioidech klinicky účinnější než terapie bez léčiv.

Perorální roztok metadonu obsahující povidon s vysokou molekulární hmotností (K90)

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje týkající se bezpečnosti, zejména s ohledem na rizika spojená se zneužitím perorálních přípravků s metadonem obsahujících povidon injekční cestou. V přezkoumání bylo prověřeno 15 případů závažných nežádoucích účinků hlášených v Norsku. Případy se týkaly bývalých či současných injekčních uživatelů drog ve věku 24 až 53 let. Bylo oznámeno čtrnáct (14) případů selhání ledvin. Barvením biologických vzorků byl ve všech případech podpořen závěr, že se v postižených orgánech nahromadil povidon. Bylo předloženo šest biopsií ledvin a u všech byla prokázána depozita povidonu v tubulointersticiální oblasti. U dalších osmi případů nebyly biopsie ledvin k dispozici, avšak v biopsiích odebraných z jiných tkání byla zjištěna depozita povidonu. U pěti pacientů byla hlášena destrukce kosti a/nebo postižení kostní dřevě (včetně anémie) a biotické nálezy prokázaly akumulaci povidonu v kostní dřevě. U jednoho z pěti pacientů ukázala biopsie kostní dřevě přibližně 90% histiocytární infiltraci charakteristickou pro depozita povidonu a pouze 5 % kostní dřevě bylo k dispozici pro erytropoézu. U dvou z pěti pacientů byly pozorovány patologické fraktury, přičemž depozita povidonu byla zjištěna také v kostní tkáni.

Výbor PRAC konstatoval, že u všech těchto 15 případů bylo hlášeno „úmyslné zneužívání návykových látek“, „ukládání přípravku“ a „podání léčiva nevhodným způsobem“ a všechny případy přezkoumalo regionální centrum pro farmakovigilanci v Norsku, protože možná či pravděpodobně souvisely s injekcí povidonu. Většina pacientů byla v současnosti nebo v minulosti zařazena do programů OST. U 12 z 15

pacientů byly k dispozici důkazy (vzorek moči nebo tvrzení pacienta), že jim byl předepsán metadon nebo že metadon užívali. U dalších tří pacientů tato informace chyběla. V devíti případech byla uvedena anamnéza drogové závislosti na látkách podávaných injekční cestou a v osmi z těchto devíti případů byla hlášena anamnéza injekčního podání metadonu určeného k perorálnímu použití.

Dostupné údaje z odborné literatury naznačují, že souvislost mezi depozity povidonu a poškozením ledvin není dostatečně potvrzena. Příčinná souvislost mezi depozity povidonu a selháním kostní dřene a zlomeninami kostí je ovšem dostatečně prokázána a zdá se, že patofyziologický mechanismus souvisí s prostorovou kompeticí mezi depozity a kostní dřeni (Kepes a kol., 1993; Kuo a kol., 1997; Dunn a kol., 1998; Huang a kol., 2012).

Byla dostatečně zkoumána distribuce a eliminace povidonu při intravenózním podání a ve studiích používajících radioaktivně značený povidon s různou molekulární hmotností bylo prokázáno, že clearance polymerů po intravenózním podání závisí na molekulární hmotnosti. Obecně se má za to, že povidon s nízkou molekulární hmotností ($M_m < 25\,000$) se po parenterálním podání rychle vylučuje ledvinami: glomeruly jsou schopny vyloučit během několika dní veškerý povidon s $M_m < 40\,000$ a méně, normální glomeruly u zdravých dospělých osob jsou relativně neprostupné pro povidon s $M_m > 70\,000$ (přičemž u osob s onemocněním ledvin byla prostupnost pro větší molekuly zvýšená); retikuloendoteliální systém (RES) zadržuje molekuly s $M_m > 110\,000$ (Ravin a kol., 1952; Hulme a Hardwicke 1968). Povidon s vysokou molekulární hmotností se proto akumuluje při intravenózním podání a v literatuře byla po intravenózním podání podstatného množství vedoucím k „onemocnění z uloženého povidonu“ hlášena depozita povidonu v orgánech a tkáních (zejména v kostní dřeni a kostní tkáni) (Kepes a kol., 1993; Kuo a kol., 1997; Dunn a kol., 1998; Huang a kol., 2012).

V kontextu přezkoumání přípravků s metadonem obsahujících povidon konstatoval výbor PRAC, že povidon s vysokou molekulární hmotností je přítomen pouze v jednom perorálním roztoku metadonu s dávkou 2 mg/ml (obsahujícím 11,7 mg/ml povidonu s vysokou molekulární hmotností, K90). V případě opakovaného injekčního podání perorálního roztoku dojde k trvalému zadržování povidonu a jeho hromadění v orgánech a tkáních, což může vést k možnému závažnému poškození. Bylo také konstatováno, že zneužití přípravku s metadonem injekční formou je přirozeným rizikem v cílové populaci, přičemž důkazy naznačují četnost injekčního používání metadonu určeného pro perorální použití užívateli injekčních drog v rozmezí 5,0 až 79,5 % (Winstock a kol., 2010, Guichard a kol., 2003, Waldvogel a kol., 2005, Judson G. a kol., 2010 a Vlahov D. a kol., 2007), je však pravděpodobné, že nebyly hlášeny všechny případy.

Ačkoli nelze s určitostí potvrdit značku metadonu, na základě dostupnosti přípravku a vzorce použití v západním Norsku existuje podezření, že zjištěné závažné nežádoucí účinky (např. anémie a onemocnění kostní dřene) byly způsobeny ukládáním povidonu u uživatelů drog, kteří zneužívali perorální roztoky s metadonem obsahující povidon K90.

Zařazení povidonu K90 do perorálních roztoků s metadonem mělo zpočátku zvýšit viskozitu a snížit riziko zneužití injekcí. Dostupné údaje však neprokazují účinnost povidonu na snížení tohoto rizika. Informace o přípravku dodávané k tomuto perorálnímu roztoku s metadonem již obsahují jednoznačné doporučení, že by se tento přípravek neměl podávat injekčně. Byla zvažována další upozornění na štítku, avšak přímé informace mohou být pro pacienty výzvou a podle odborníků taková opatření pravděpodobně nebudou dále minimalizovat riziko injekčního podání. Bylo rovněž projednáno podávání každé dávky pod odborným dohledem, ale toto opatření lze pouze obtížně zařadit v konzistentní formě do každodenní praxe OST a mohlo by vést k závažnému nedodržování tohoto režimu. Výbor PRAC zastává tudíž názor, že další opatření k minimalizaci rizik nemohou snížit známé riziko zneužití v cílové populaci a související možné závažné poškození způsobené injekčním podáním povidonu s vysokou molekulární hmotností (K90).

Vzhledem k hlášeným závažným nežádoucím účinkům, včetně postižení kostní dřene (např. anémie) a patologickým zlomeninám i potenciálu hromadění povidonu s vysokou molekulární hmotností při injekčním podání, při zohlednění potíží s adekvátním snížením známého rizika zneužití v cílové populaci, dospěl výbor PRAC k závěru, že u perorálního roztoku metadonu obsahujícího povidon K90 přínosy nepřevyšují rizika. Výbor PRAC proto doporučil tento přípravek pozastavit. Pro zrušení tohoto pozastavení by měla být léková forma tohoto přípravku odpovídajícím způsobem upravena se zřetelem k možnosti jeho zneužití.

Tablety s metadonem obsahující povidon s nízkou molekulární hmotností (K25 nebo K30)

Dalšími přípravky s metadonem obsahujícími povidon, které jsou předmětem přezkoumání, jsou tablety obsahující povidon s nižší molekulární hmotností (např. K25, K30, také v nižším množství), o němž je známo, že je vylučován ledvinami, a nepředpokládá se proto jeho zadržování v těle. Tyto přípravky nejsou tudíž spojeny s možným poškozením jako perorální roztoky obsahující formu s vysokou molekulární hmotností.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik těchto přípravků je příznivý za předpokladu, že v informacích o přípravku budou provedeny změny za účelem sjednocení a zdůraznění informace, že tablety jsou pouze k perorálnímu podání a nesmějí se podávat injekčně.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES u perorálních léčivých přípravků s metadonem obsahujících povidon,
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje ze zveřejněné literatury, preklinických i klinických studií i zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh týkající se bezpečnosti perorálních léčivých přípravků s metadonem obsahujících povidon předložené v písemných i ústních vysvětleních držitelů rozhodnutí o registraci, dále výsledky ad hoc setkání poradní skupiny odborníků i údaje předložené zúčastněnými stranami zejména s ohledem na rizika spojená s injekčním zneužitím přípravků, což je dobře známé riziko v cílové populaci,
- výbor PRAC zvážil kazuistiku, včetně fatálních případů u dřívějších nebo současných uživatelů injekčních drog a konstatoval výskyt závažných nežádoucích účinků, jejichž povaha (včetně nežádoucích účinků na kostní dřeň i patologických zlomenin) odpovídala ukládání povidonu, a také konstatoval, že u biopsií byla pozorována depozita povidonu v orgánech a tkáních. Ve většině případů lze potvrdit předpis nebo použití metadonu, přičemž v některých případech pacienti také doznali, že si perorální metadon podávají injekčně,
- výbor PRAC dospěl k názoru, že dostupné preklinické i klinické údaje dosvědčují pravděpodobnost, že povidon s vysokou molekulární hmotností (>110 000) je při injekčním podání trvale zadržován v těle, zejména v kostní dřeni a kostní tkáni. To vede k „onemocnění z ukládání povidonu“, které může způsobit závažné poškození zdraví. Existují důkazy, že povidon s nízkou molekulární hmotností (<25 000) se rychle vylučuje, ale povidon s vyšší molekulární hmotností (>110 000) se nevylučuje nebo se vylučuje pouze částečně (>70 000),

Perorální roztok metadonu obsahující povidon s vysokou molekulární hmotností (K90)

- výbor PRAC konstatoval, že povidon s vysokou molekulární hmotností je přítomen pouze v jednom perorálním roztoku metadonu s dávkou 2 mg/ml, který obsahuje povidon K90 s průměrnou molekulární hmotností 1 100 000. Povidon s vysokou molekulární hmotností (>110 000) se

nevyklučuje ledvinami, a bude proto při opakovaném injekčním podání zadržován v těle, což může vést k závažnému poškození zdraví,

- výbor PRAC konstatoval, že riziko zneužití perorálních přípravků s metadonem injekčním podáním je dobře známé v cílové populaci a doložené důkazy z literatury,
- výbor PRAC vzal v úvahu, že možnost poškození zdraví pravděpodobně souvisí se zneužíváním perorálních roztoků s metadonem obsahujících povidon s vysokou molekulární hmotností K90,
- výbor PRAC vzal v úvahu, že navrhovaná opatření k minimalizaci rizik, která mají být uvedena v aktualizovaných informacích o přípravku, nemohou snížit známé riziko zneužití v cílové populaci a související možné závažné poškození zdraví v důsledku injekčního podání povidonu s vysokou molekulární hmotností (K90),
- na základě dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES není poměr přínosů a rizik perorálních roztoků metadonu obsahujících povidon K90 příznivý,
- výbor PRAC vzal v úvahu odpovídající reakci vůči důkazům ohledně poškození zdraví.

V důsledku této skutečnosti a na základě ustanovení podle čl. 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES doporučil výbor PRAC pozastavit rozhodnutí o registraci pro perorální roztok s metadonem obsahující povidon s vysokou molekulární hmotností (K90).

Pro zrušení pozastavení ověří příslušné vnitrostátní orgány členských států, že držitel rozhodnutí o registraci splnil následující podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli odpovídajícím způsobem změnit lékovou formu přípravku se zřetelem k možnosti jeho zneužití.

Tablety s metadonem obsahující povidon s nízkou molekulární hmotností (K25 nebo K30)

- Výbor PRAC vzal v úvahu, že pokud je povidon s nízkou molekulární hmotností obsažen v tabletách s metadonem (K25 nebo K30) podáván injekčně, předpokládá se jeho rychlé vylučování a nikoli ukládání, a není proto spojen s možností poškození zdraví jako perorální roztoky obsahující formu s vysokou molekulární hmotností.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik těchto přípravků je příznivý za předpokladu, že v informacích o přípravku budou provedeny změny za účelem sjednocení a zdůraznění informace, že tablety jsou pouze k perorálnímu podání a nesmějí se podávat injekčně.

V důsledku této skutečnosti a na základě ustanovení čl. 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES doporučil výbor PRAC úpravu rozhodnutí o registraci pro tablety s metadonem obsahující povidon s nízkou molekulární hmotností (K25 nebo K30).

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zvažila doporučení výboru PRAC ze dne 23. července 2014 v souladu s čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES a došla ke shodě ohledně pozastavení rozhodnutí o registraci perorálního roztoku metadonu obsahujícího povidon s vysokou molekulární hmotností (K90). Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.

Skupina CMDh rovněž dospěla k dohodě ohledně úpravy podmínek rozhodnutí o registraci pro tablety s metadonem obsahující povidon s nízkou molekulární hmotností (K25 nebo K30), přičemž změny,

které mají být provedeny v souhrnu informací o přípravku a příbalové informaci, jsou uvedeny v příloze III.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze V.