

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów zawierających metadon z dodatkiem powidonu do stosowania doustnego

Metadon jest syntetycznym opioidem. Jest on stosowany w leczeniu bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego, a także w leczeniu uzależnienia od opioidów jako lek podtrzymujący/zastępczy. Leczenie metadonem powinno być stosowane w kontekście szerszego programu rehabilitacji, substytucyjnej terapii opioidowej (ang. opioid substitution therapy, OST).

W dniu 2 kwietnia 2014 r. Norweska Agencja Leków (NOMA) wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą leków zawierających metadon z dodatkiem powidonu do stosowania doustnego. Agencja zwróciła się do PRAC o ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania wszystkich doustnych leków zawierających metadon z dodatkiem poliwinylpirolidonu (bardziej znanego jako powidon lub PVP), dopuszczonych do obrotu na terenie UE, a także o wydanie zalecenia dla grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh) dotyczącego podjęcia wszelkich niezbędnych działań w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tych produktów oraz tego, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane. Procedurę ponownej oceny leków zawierających metadon z dodatkiem powidonu rozpoczęto w dniu 10 kwietnia 2014 r. zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE. Przeprowadzono ją w następstwie decyzji NOMA o zawieszeniu jedynego dostępnego na rynku krajowym roztworu doustnego zawierającego metadon z dodatkiem powidonu, w oparciu o zgłoszenia poważnych zdarzeń niepożądanych u osób obecnie lub w przeszłości nadużywających narkotyków w Norwegii.

Powidon to substancja pomocnicza dostępna w różnych wielkościach cząsteczki, od K12 (niska masa cząsteczkowa, średnia $M_w \sim 2000$) do K90 (wysoka masa cząsteczkowa, średnia $M_w 1\ 100\ 000$). Jest on stosowany głównie w roztworach doustnych (K90) jako środek zwiększający lepkość lub w tabletkach jako środek wiążący (np. K25, K30).

W niniejszej procedurze arbitrażowej potwierdzono skuteczność metadonu w OST. Ogólna skuteczność metadonu w leczeniu podtrzymującym została wykazana w piśmiennictwie i poddana przeglądowi w kilku artykułach. Leczenie podtrzymujące z użyciem elastycznego dawkowania metadonu jest skuteczniejsze klinicznie w porównaniu z brakiem leczenia u osób uzależnionych od opioidów.

Roztwór doustny metadonu z dodatkiem powidonu o wysokiej masie cząsteczkowej (K90)

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności w odniesieniu do zagrożeń związanych z niewłaściwym stosowaniem przez wstrzyknięcie produktów zawierających metadon z dodatkiem powidonu do stosowania doustnego. W przeglądzie wzięto pod uwagę 15 przypadków ciężkich reakcji niepożądanych zgłoszonych w Norwegii. Przypadki te obejmowały osoby obecnie lub w przeszłości nadużywające narkotyków dożylnych w wieku od 24 do 53 lat. Zgłoszono czternaście (14) przypadków niewydolności nerek. We wszystkich przypadkach barwienie próbek biologicznych potwierdziło stwierdzenie, że w narządach objętych niewydolnością doszło do nagromadzenia powidonu. Przedstawiono wyniki sześciu biopsji nerek i wszystkie wykazały odkładanie się powidonu w obszarze cewkowo-śródmiaższowym. W pozostałych ośmiu przypadkach brakowało biopsji nerek, ale odkładanie się powidonu wykryto w biopsjach innych tkanek. U pięciu pacjentów zgłoszono zniszczenie tkanki kostnej i/lub wpływ na szpik kostny (w tym niedokrwiistość), a wyniki biopsji wykazały nagromadzenie się powidonu w szpiku kostnym. W przypadku jednego z pięciu pacjentów biopsja szpiku wykazała obejmujący ok. 90% tkanki naciek histiocytarny charakterystyczny dla odkładania się powidonu i tylko około 5-procentową zawartość tkanki szpiku kostnego zdolnej do

erytropoezy. U dwóch z pięciu pacjentów odnotowano złamania patologiczne z odkładaniem się powidonu również w tkance kostnej.

PRAC zauważył, że we wszystkich 15 przypadkach zgłoszono „celowe niewłaściwe stosowanie leku”, „odkładanie się produktu” i „podawanie leku niewłaściwą drogą”, a regionalny ośrodek nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Norwegii ocenił je jako prawdopodobnie związane ze wstrzykiwaniem powidonu. Większość pacjentów obecnie lub w przeszłości brała udział w programach OST. W przypadku 12 z 15 pacjentów dostępne były dowody na przepisanie im lub stosowanie przez nich metadonu (próbka moczu lub oświadczenie pacjenta). W przypadku pozostałych trzech pacjentów brakowało tych informacji. W dziewięciu przypadkach stwierdzono w wywiadzie nadużywanie narkotyków wstrzykiwanych, a w ośmiu z nich stwierdzono w wywiadzie wstrzykiwanie metadonu przeznaczonego do stosowania doustnego.

Dane z piśmiennictwa naukowego sugerują, że związek pomiędzy odkładaniem się powidonu a zaburzeniami czynności nerek nie został dobrze udokumentowany. Jednak wykazano związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy odkładaniem się powidonu a niewydolnością szpiku kostnego i występowaniem złamań kości. Mechanizm patofizjologiczny wydaje się związany z rywalizacją o przestrzeń pomiędzy złogami powidonu a szpikiem kostnym (Kepes i wsp., 1993; Kuo i wsp., 1997; Dunn i wsp., 1998; Huang i wsp., 2012).

Dystrybucja i eliminacja powidonu podawanego dożylnie została dobrze zbadana. Badania z użyciem znakowanego radioaktywnie powidonu o różnych masach cząsteczkowych wykazały, że klirens polimerów po podaniu dożylnym jest zależny od masy cząsteczkowej. Ogólnie przyjmuje się, że po podaniu pozajelitowym powidon o niskiej masie cząsteczkowej ($M_w < 25\,000$) jest łatwo wydalany przez nerki: kłębuszek nerkowy jest w stanie wydalić cały powidon o masie cząsteczkowej 40 000 lub niższej w ciągu kilku dni. Prawdopodobny kłębuszek nerkowy u zdrowego człowieka jest zasadniczo nieprzepuszczalny dla powidonu o $M_w > 70\,000$ (podczas gdy u ludzi z nerczycą przepuszczalność dla większych cząsteczek wzrasta). Układ siateczkowo-śródbłonkowy (RES) zatrzymuje cząsteczki o $M_w > 110\,000$ (Ravin i wsp., 1952; Hulme i Hardwicke, 1968). W związku z tym powidon wysokocząsteczkowy gromadzi się po wstrzyknięciu dożylnym, a jego odkładanie się w narządach i tkankach (w szczególności w szpiku kostnym i tkance kostnej) po podaniu dożylnym prowadzi do „choroby spichrzeniowej powidonu”, co opisano w piśmiennictwie (Kepes i wsp., 1993; Kuo i wsp., 1997; Dunn i wsp., 1998; Huang i wsp., 2012).

W kontekście ponownej oceny produktów zawierających metadon z dodatkiem powidonu PRAC zauważył, że powidon o wysokiej masie cząsteczkowej występował wyłącznie w roztworze doustnym metadonu podawanego w dawce 2 mg/ml (zawierającej 11,7 mg/ml powidonu wysokocząsteczkowego, K90). W przypadku wielokrotnego wstrzyknięcia roztworu doustnego powidon zostałby na stałe zatrzymany i doszłoby do jego nagromadzenia w narządach i tkankach, skutkującego ich potencjalnie poważnym uszkodzeniem. Zwrócono również uwagę na fakt, że niewłaściwe stosowanie produktu zawierającego metadon przez wstrzyknięcie stanowi nieodłączne ryzyko dla populacji docelowej. Dowody wskazują, że wstrzyknięcia metadonu do stosowania doustnego występują w przypadku od 5,0% do 79,5% osób stosujących narkotyki dożylne (Winstock i wsp., 2010; Guichard i wsp., 2003; Waldvogel i wsp., 2005; Judson G i wsp., 2010; Vlahov D i wsp., 2007), z możliwością występowania niezgłoszonych przypadków.

Choć marki metadonu nie można potwierdzić z całą pewnością, na podstawie dostępności produktu i profilu stosowania w zachodniej Norwegii podejrzewa się, że obserwowane ciężkie reakcje niepożądane (np. niedokrwistość i zaburzenia czynności szpiku kostnego) były spowodowane odkładaniem się powidonu u osób nadużywających narkotyków, które w niewłaściwy sposób stosowały roztwory doustne zawierające metadon z dodatkiem powidonu K90.

Dodanie powidonu K90 do doustnych roztworów zawierających metadon miało początkowo na celu zwiększenie lepkości i zmniejszenie ryzyka niewłaściwego stosowania przez wstrzyknięcie. Jednak dostępne dane nie wykazują skuteczności powidonu w zmniejszaniu tego ryzyka. Informacja o produkcie dla roztworu doustnego metadonu zawiera już wyraźne zalecenia dotyczące niewstrzykiwania produktu. Rozważano zamieszczenie dodatkowych ostrzeżeń na etykiecie, ale sformułowanie bezpośredniej informacji dla pacjentów jest trudne i, zdaniem ekspertów, podjęcie takich działań raczej nie zminimalizuje ryzyka wstrzyknięcia. Omówiono również nadzorowane podawanie każdej dawki, ale konsekwentne wprowadzenie tego do codziennej praktyki OST byłoby trudne i prowadziłoby do poważnych przypadków niestosowania się do zaleceń. W związku z tym PRAC uznał, że dodatkowe działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie zmniejszyłyby znanego ryzyka niewłaściwego stosowania przez populację docelową i związanych z tym potencjalnych poważnych szkód spowodowanych wstrzyknięciem powidonu wysokocząsteczkowego (K90).

Biorąc pod uwagę zgłoszone ciężkie reakcje niepożądane, w tym wpływ na szpik kostny (np. niedokrwistość) i złamania patologiczne, nagromadzenie powidonu wysokocząsteczkowego po wstrzyknięciu, a także uznaną trudność w zmniejszeniu dobrze znanego ryzyka niewłaściwego stosowania przez populację docelową, PRAC stwierdził, że korzyści ze stosowania roztworu doustnego metadonu z dodatkiem powidonu K90 nie przewyższają już ryzyka. W związku z tym PRAC zalecił zawieszenie tego produktu. W celu zniesienia zawieszenia należy wprowadzić odpowiednie zmiany do składu produktu, biorąc pod uwagę jego potencjalne niewłaściwe stosowanie.

Tabletki zawierające metadon z dodatkiem powidonu o niskiej masie cząsteczkowej (K25 lub K30)

Inne produkty zawierające metadon z dodatkiem powidonu objęte ponowną oceną to tabletki z dodatkiem powidonu o niższej masie cząsteczkowej (np. K25, K30, także w mniejszej ilości), który jest wydalany przez nerki i z tego powodu nie powinien być zatrzymywany w organizmie. Produkty te nie są więc związane z potencjalnymi uszkodzeniami jak w przypadku roztworów doustnych z dodatkiem powidonu o wysokiej masie cząsteczkowej.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie, a także ujednolicenia i podkreślenia informacji o tym, że tabletki są przeznaczone wyłącznie do stosowania doustnego i nie należy ich wstrzykiwać.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających metadon z dodatkiem powidonu do stosowania doustnego;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzyskanych z opublikowanego piśmiennictwa, badań przedklinicznych i klinicznych oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających metadon z dodatkiem powidonu do podawania doustnego, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, a także opinii zwołanego ad hoc posiedzenia grupy ekspertów oraz przesłanych przez interesariuszy danych dotyczących ryzyka związanego z niewłaściwym stosowaniem tych produktów poprzez wstrzyknięcie, dobrze znanego w populacji docelowej;

- PRAC wziął pod uwagę zgłoszenia przypadków, w tym przypadków śmiertelnych, dotyczących osób obecnie lub w przeszłości stosujących narkotyki wstrzykiwane i odnotował ciężkie reakcje niepożądane, których charakter (obejmujący działania niepożądane względem szpiku kostnego i złamania patologiczne) był zgodny z nagromadzeniem się powidonu. Zauważono również, że odkładanie się powidonu w narządach i tkankach zostało potwierdzone w biopsjach. W większości przypadków przepisanie lub stosowanie metadonu zostało potwierdzone. W niektórych przypadkach osoby te przyznały również, że wstrzykiwały sobie metadon do stosowania doustnego;
- zdaniem PRAC dostępne dane z badań przedklinicznych i klinicznych dostarczyły dowodów potwierdzających, że powidon wysokocząsteczkowy (>110 000) po wstrzyknięciu jest z dużym prawdopodobieństwem zatrzymywany na stałe w organizmie, w szczególności w szpiku kostnym i tkance kostnej. Prowadzi to do „choroby spichrzeniowej powidonu” mogącej powodować poważne szkody. Istnieją dowody potwierdzające, że powidon o niższej masie cząsteczkowej (<25 000) jest łatwo wydalany, ale powidon o wyższej masie cząsteczkowej (>110 000) nie jest wydalany lub (>70 000) jest wydalany tylko częściowo;

Roztwór doustny metadonu z dodatkiem powidonu o wysokiej masie cząsteczkowej (K90)

- PRAC zauważył, że powidon wysokocząsteczkowy występował tylko w przypadku roztworu doustnego metadonu w dawce 2 mg/ml, który zawiera powidon K90 o średniej masie cząsteczkowej 1 100 000. Powidon o wysokiej masie cząsteczkowej (>110 000) nie jest wydalany przez nerki i w związku z tym jest zatrzymywany w organizmie w przypadku wielokrotnego wstrzykiwania, co może prowadzić do poważnych szkód;
- PRAC zauważył, że ryzyko niewłaściwego stosowania produktów zawierających metadon do stosowania doustnego poprzez wstrzykiwanie jest dobrze znane w populacji docelowej, czego dowody przedstawiono w piśmiennictwie;
- PRAC uznał, że potencjalne ryzyko wystąpienia szkód było związane z niewłaściwym stosowaniem doustnych roztworów metadonu z dodatkiem powidonu wysokocząsteczkowego K90;
- PRAC uznał, że zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka, o które zaktualizowano by informację o produkcie, nie zmniejszyłyby znanego ryzyka niewłaściwego stosowania przez populację docelową i związanych z tym potencjalnych poważnych szkód spowodowanych wstrzyknięciem powidonu wysokocząsteczkowego (K90);
- Na podstawie dostępnych danych PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania doustnych roztworów metadonu z dodatkiem powidonu K90 jest niekorzystny;
- PRAC rozważył odpowiedź proporcjonalną do dowodów na występowanie szkód,

w rezultacie zgodnie z postanowieniami art. 107i, ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, PRAC zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworu doustnego metadonu z dodatkiem wysokocząsteczkowego powidonu (K90).

Aby zawieszenie zostało zniesione, w gestii właściwych organów narodowych państw członkowskich leży dopilnowanie, by podmiot odpowiedzialny spełnił następujące warunki:

Podmioty odpowiedzialne powinny wprowadzić odpowiednie zmiany do składu produktu, biorąc pod uwagę jego potencjalne niewłaściwe stosowanie.

Tabletki zawierające metadon z dodatkiem powidonu o niskiej masie cząsteczkowej (K25 lub K30)

- PRAC uznał, że w przypadku wstrzyknięcia powidonu niskocząsteczkowego zawartego w tabletkach metadonu (K25 lub K30) oczekuje się, że zostanie on łatwo wydalony i nie dojdzie do jego nagromadzenia, w związku z czym jego stosowanie nie jest związane z potencjalnymi szkodami jak w przypadku roztworów doustnych z dodatkiem powidonu o wysokiej masie cząsteczkowej.
- PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie, a także ujednolicenia i podkreślenia informacji o tym, że tabletki są przeznaczone wyłącznie do stosowania doustnego i nie należy ich wstrzykiwać.

W rezultacie zgodnie z postanowieniami art. 107i, ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, PRAC zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tabletek metadonu z dodatkiem powidonu niskocząsteczkowego (K25 lub K30).

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 23 lipca 2014 r. zgodnie z art.107k, ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjęła decyzję o zawieszeniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworu doustnego metadonu z dodatkiem powidonu wysokocząsteczkowego (K90). Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie IV.

CMDh uzgodniła również zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tabletek metadonu z dodatkiem powidonu niskocząsteczkowego (K25 lub K30), dla których zmiany do wprowadzenia w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta przedstawiono w aneksie III.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie V.