

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### **Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung methadonhaltiger Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Povidon enthalten ist**

Methadon ist ein synthetisches Opioid. Methadon wird zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Schmerzen sowie als Erhaltungs-/Ersatztherapie bei der Behandlung von Opioidabhängigkeit angewendet. Die Behandlung mit Methadon sollte im Rahmen eines weiterreichenden Programms, d. h. einer Substitutionstherapie für Opioidabhängige (engl. *opioid substitution therapy*; kurz OST), angewendet werden.

Am 2. April 2014 leitete die norwegische Arzneimittelbehörde (NOMA) ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG bezüglich methadonhaltiger Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Povidon enthalten ist, ein und forderte den PRAC auf, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle in der EU zugelassenen methadonhaltigen Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Polyvinylpyrrolidon (besser bekannt unter der Bezeichnung Povidon oder PVP) enthalten ist, zu überprüfen und der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren im Bereich Humanarzneimittel (CMDh) eine Empfehlung zu jeglichen erforderlichen Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung abzugeben, sowie dazu, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollte. Die Überprüfung methadonhaltiger Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Povidon enthalten ist, wurde am 10. April 2014 gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG aufgenommen. Sie folgte der Entscheidung der NOMA, die Genehmigung für das Inverkehrbringen für die einzige methadonhaltige Lösung zum Einnehmen auf dem nationalen Markt, in der Povidon enthalten ist, aufgrund von Berichten schwerer unerwünschter Ereignisse bei ehemaligen und aktuellen Drogenabhängigen in Norwegen auszusetzen.

Povidon ist ein Hilfsstoff, der in einer Vielzahl verschiedener Molekülgrößen, die von K12 (niedrige Molekülmasse (Mw), durchschnittliche Mw  $\approx$  2000) bis K90 (hohe Mw, durchschnittliche Mw 1 100 000) reichen, verfügbar ist. Hauptsächlich wird es in Lösungen zum Einnehmen als viskositätserhöhendes Mittel (K90) oder in Tabletten als Bindemittel (z. B. K25, K30) verwendet.

Die Wirksamkeit von Methadon bei einer OST wurde in diesem Befassungsverfahren anerkannt. Die Wirksamkeit der Methadon-Erhaltungstherapie insgesamt wurde in der Literatur nachgewiesen und anhand mehrerer Artikel überprüft. Eine Methadon-Erhaltungstherapie mit flexibler Dosierung ist bei abhängigen Opioid-Anwendern klinisch wirksamer als eine nicht medikamentöse Therapie.

#### ***Methadonhaltige Lösung zum Einnehmen, die Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) enthält***

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Sicherheitsdaten, insbesondere im Hinblick auf die Risiken im Zusammenhang mit einem Missbrauch durch das Injizieren methadonhaltiger Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Povidon enthalten ist. Bei der Überprüfung wurden 15 Fälle schwerer unerwünschter Ereignisse, die in Norwegen verzeichnet wurden, berücksichtigt. Die Fälle betrafen ehemalige oder aktuelle injizierende Drogenabhängige im Alter von 24 bis 53 Jahren. Vierzehn (14) Fälle von Nierenversagen wurden berichtet. In allen Fällen stützte eine Färbung der biologischen Proben die Schlussfolgerung, dass sich in den betroffenen Organen Povidon abgelagert hatte. In den sechs durchgeführten Nierenbiopsien wurden Povidon-Ablagerungen im tubulointerstitiellen Bereich nachgewiesen. In den anderen acht Fällen lagen keine Nierenbiopsien vor. Jedoch wurden Povidon-Ablagerungen anhand von Biopsien anderer Gewebe festgestellt. Bei fünf Patienten wurde über Knochenabbau und/oder Schädigung des Knochenmarks (einschließlich Anämie) berichtet und die Befunde der Biopsien zeigten Povidon-Ablagerungen im Knochenmark. Bei einem der fünf Patienten

zeigte die Knochenmarkbiospie eine etwa 90-prozentige histiozytische Infiltration, was auf eine Povidon-Ablagerung hindeutet, und nur etwa 5 % Knochenmark, das für eine Erythropoese verfügbar war. Pathologische Frakturen wurden bei zwei der fünf Patienten beobachtet, wobei auch Povidon-Ablagerungen im Knochengewebe vorlagen.

Der PRAC stellte fest, dass in allen dieser 15 Fälle über „absichtlichen Arzneimittelmisbrauch“, „Ablagerung des Arzneimittels“ und eine „Verabreichung des Arzneimittels über eine unangemessene Art der Anwendung“ berichtet wurde und sie dem regionalen Pharmakovigilanz-Zentrum in Norwegen zufolge möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit einer Injektion von Povidon stehen. Die meisten der Patienten nahmen derzeit oder zuvor an OST-Programmen teil. Für 12 der 15 Patienten liegen Belege vor, dass sie Methadon (Urinproben oder Angaben des Patienten) verschrieben bekommen oder angewendet hatten. Bei den anderen drei Patienten fehlten diese Informationen. In neun Fällen wurde eine Vorgeschichte von Drogenmissbrauch mit Stoffen, die injiziert wurden, beschrieben und bei acht dieser neun Fälle wurde über eine Vorgeschichte eines Injizierens von Methadon zum Einnehmen berichtet.

Verfügbare Daten aus der wissenschaftlichen Literatur weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Povidon-Ablagerungen und Nierenfunktionsstörungen nicht hinreichend nachgewiesen wurde. Allerdings wurde die Kausalität von Povidon-Ablagerungen und Knochenmarkversagen sowie skelettalen Frakturen angemessen nachgewiesen und der Mechanismus der Pathophysiologie scheint mit dem räumlichen Konkurrenzkampf zwischen den Ablagerungen und dem Knochenmark im Zusammenhang zu stehen (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

Die Verteilung und Ausscheidung von Povidon bei intravenöser Gabe wurde hinreichend untersucht und Studien mithilfe von radioaktiv markiertem Povidon verschiedener Molekülmasse wiesen nach, dass die Reinigung der Polymere nach intravenöser Gabe von der Molekülmasse abhängt. Es ist allgemein anerkannt, dass Povidon mit niedriger Molekülmasse ( $M_w < 25\,000$ ) nach parenteraler Verabreichung schnell über die Nieren ausgeschieden wird: Der Glomerulus kann Povidon mit einer  $M_w$  von 40 000 oder niedriger innerhalb weniger Tage vollständig ausscheiden. Der normale Glomerulus gesunder Menschen ist gegenüber Povidon mit einer  $M_w > 70\,000$  relativ impermeabel (während die Permeabilität für größere Moleküle bei Menschen mit nephrotischer Erkrankung erhöht war). Das retikuloendotheliale System (RES) hält Moleküle mit einer  $M_w$  von  $> 110\,000$  zurück (Ravin et al. 1952; Hulme und Hardwicke 1968). Povidon mit hoher Molekülmasse akkumuliert daher, wenn es intravenös injiziert wird. In der Literatur wurde nach einer beträchtlichen intravenösen Verabreichung über Povidon-Ablagerungen in Organen und Geweben (insbesondere im Knochenmark und Knochengewebe) berichtet, die zur „Povidon-Speichererkrankung“ führen (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

Im Rahmen der Überprüfung methadonhaltiger Arzneimittel, in denen Povidon enthalten ist, stellte der PRAC fest, dass Povidon mit hoher Molekülmasse nur in einer methadonhaltigen Lösung zum Einnehmen in einer Dosierung von 2 mg/ml (die 11,7 mg/ml Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) enthält) vorhanden ist. Wird diese Lösung zum Einnehmen wiederholt injiziert, bleibt Povidon permanent zurück und lagert sich in Organen und Geweben ab, was zu einer potenziell schweren Schädigung führt. Es wurde auch festgestellt, dass der Missbrauch durch Injektion des methadonhaltigen Arzneimittels ein Risiko darstellt, das der Zielpopulation anhaftet, wobei das Auftreten von Injizieren von Methadon zum Einnehmen unter injizierenden Drogenabhängigen in verschiedenen Quellen zwischen 5,0 % und 79,5 % variiert (Winstock et al. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al. 2005, Judson G. et al. 2010 und Vlahov D. et al. 2007). Eine unzureichende Erhebung wird als wahrscheinlich erachtet.

Obwohl der Markenname des Methadons nicht mit Sicherheit bestätigt werden kann, besteht aufgrund der Verfügbarkeit des Arzneimittels und des Anwendungsmusters in Westnorwegen der Verdacht, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse (d. h. Anämie und Knochenmarksstörungen) von Povidon-

Ablagerungen bei Drogenabhängigen verursacht wurden, die methadonhaltige Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon K90 enthalten ist, missbraucht hatten.

Die Verwendung von Povidon K90 in methadonhaltigen Lösungen zum Einnehmen sollte ursprünglich der Verbesserung der Viskosität und der Senkung des Risikos eines Missbrauchs durch Injektion dienen. Allerdings zeigen die verfügbaren Daten keine Wirksamkeit von Povidon bei der Senkung dieses Risikos. Die Produktinformationen dieser methadonhaltigen Lösung zum Einnehmen enthalten bereits einen eindeutigen Hinweis, dass es nicht injiziert werden sollte. Zusätzliche Warnhinweise im Etikett wurden des Weiteren in Erwägung gezogen. Jedoch ist das direkte Informieren von Patienten schwierig und den Experten zufolge ist es unwahrscheinlich, dass derartige Maßnahmen das Risiko einer Injektion weiter minimieren. Eine überwachte Verabreichung bei allen Dosen wurde ebenfalls diskutiert, jedoch wäre es schwierig, dies in der täglichen OST-Praxis konsequent umzusetzen, und würde zu einem bedenklichen Nichteinhalten führen. Daher war der PRAC der Auffassung, dass zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung das bekannte Risiko eines Missbrauchs durch die beabsichtigte Zielpopulation und der damit in Zusammenhang stehenden potenziellen schweren Schädigung durch die Injektion von Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) nicht senken.

Unter Berücksichtigung der berichteten schweren unerwünschten Ereignisse, einschließlich Schädigung des Knochenmarks (z. B. Anämie) und pathologischer Frakturen, und des Potenzials zur Ablagerung von Povidon mit hoher Molekülmasse, wenn es injiziert wird, sowie der anerkannten Schwierigkeit, das hinreichend bekannte Risiko eines Missbrauchs in der Zielpopulation angemessen zu senken, schlussfolgerte der PRAC, dass der Nutzen der methadonhaltigen Lösung zum Einnehmen, in der Povidon K90 enthalten ist, nicht mehr gegenüber den Risiken überwiegt. Daher empfiehlt der PRAC die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels. Um die Aussetzung aufzuheben, sollte dieses Arzneimittel unter Berücksichtigung dieses Potenzials für einen Missbrauch angemessen neu formuliert werden.

#### ***Methadonhaltige Tabletten, die Povidon mit niedriger Molekülmasse (K25 oder K30) enthalten***

Andere methadonhaltige Arzneimittel, in denen Povidon enthalten ist und die Gegenstand der Überprüfung waren, sind Tabletten, in denen Povidon mit niedrigerer Molekülmasse (z. B. K25, K30, auch in niedrigerer Menge) enthalten ist, das bekanntermaßen von der Niere ausgeschieden wird und daher erwartungsgemäß nicht im Körper zurückbleibt. Diese Arzneimittel werden daher nicht mit einem Potenzial zur Schädigung wie dem der Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon hoher Molekülmasse enthalten ist, assoziiert.

Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel positiv ist, sofern Änderungen an den Produktinformationen vorgenommen werden, um die Aussage, dass Tabletten ausschließlich zum Einnehmen sind und nicht injiziert werden dürfen, zu harmonisieren und zu betonen.

### **Gründe für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für methadonhaltige Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Povidon enthalten ist.
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus der veröffentlichten Literatur, präklinischen und klinischen Studien und zur Erfahrung nach der Markteinführung bezüglich der Sicherheit methadonhaltiger Arzneimittel zum Einnehmen, in denen Povidon enthalten ist, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten und während der

mündlichen Erklärungen vorgebrachten Antworten, das Ergebnis des Ad-hoc-Treffens der beratenden Expertengruppe sowie die Stellungnahmen der Interessengruppen insbesondere im Hinblick auf die Risiken im Zusammenhang mit dem Missbrauch der Arzneimittel durch Injektion, wobei es sich hier um ein hinreichend bekanntes Risiko in der Zielpopulation handelt.

- Der PRAC berücksichtigte Fallberichte, einschließlich tödlich verlaufener Fälle, bei ehemaligen oder aktuellen injizierenden Drogenabhängigen und nahm die schweren unerwünschten Ereignisse (einschließlich Nebenwirkungen auf das Knochenmark und pathologische Frakturen), die mit Povidon-Ablagerungen einhergingen, zur Kenntnis und stellte zudem fest, dass die Povidon-Ablagerung in Organen und Geweben anhand von Biopsien gezeigt wurde. In den meisten Fällen kann die Verschreibung oder Anwendung von Methadon bestätigt werden, wobei in einigen Fällen auch zugegeben wurde, dass Methadon zum Einnehmen injiziert wurde.
- Dem PRAC zufolge belegen die verfügbaren präklinischen und klinischen Daten, dass die Wahrscheinlichkeit besteht, dass Povidon mit hoher Molekülmasse ( $> 110\,000$ ), wenn es injiziert wird, permanent im Körper zurückbleibt, insbesondere im Knochenmark und Knochengewebe. Dies führt zur „Povidon-Speichererkrankung“, die eine schwere Schädigung zur Folge haben kann. Es wurde nachgewiesen, dass Povidon mit niedriger Molekülmasse ( $< 25\,000$ ) schnell ausgeschieden wird, Povidon mit hoher Molekülmasse hingegen nicht ( $> 110\,000$ ) oder nur zum Teil ( $> 70\,000$ ).

#### ***Methadonhaltige Lösung zum Einnehmen, die Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) enthält***

- Der PRAC stellte fest, dass Povidon mit hoher Molekülmasse nur in einer methadonhaltigen Lösung zum Einnehmen in einer Dosierung von 2 mg/ml enthalten ist, die Povidon K90 mit einer durchschnittlichen Molekülmasse von 1 100 000 enthält. Povidon mit hoher Molekülmasse ( $> 110\,000$ ) wird nicht über die Nieren ausgeschieden und bleibt daher im Körper zurück, wenn es wiederholt injiziert wird, und kann eine schwere Schädigung zur Folge haben.
- Der PRAC stellte fest, dass das Risiko eines Missbrauchs durch Injektion methadonhaltiger Arzneimittel zum Einnehmen in der Zielpopulation hinreichend bekannt ist, wofür Evidenz aus der Literatur vorliegt.
- Der PRAC war der Ansicht, dass es wahrscheinlich ist, dass das Potenzial für eine Schädigung mit dem Missbrauch methadonhaltiger Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) enthalten ist, in Zusammenhang steht.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, d. h. die Aktualisierung der Produktinformationen, das bekannte Risiko eines Missbrauchs durch die beabsichtigte Zielpopulation und der damit in Zusammenhang stehenden potenziellen schweren Schädigung, die sich aus der Injektion von Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) ergibt, nicht senken.
- Auf Grundlage der verfügbaren Daten schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis methadonhaltiger Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon K90 enthalten ist, gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht positiv ist.
- Der PRAC berücksichtigte die entsprechende Stellungnahme zum Nachweis einer Schädigung – empfiehlt der PRAC daher gemäß Artikel 107j Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen methadonhaltiger Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) enthalten ist.

Um die Aussetzung aufzuheben, müssen die zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedstaaten nachprüfen, ob die folgenden Bedingungen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt sind:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten das Arzneimittel unter Berücksichtigung seines Potenzials für Missbrauch angemessen neu formulieren.

***Methadonhaltige Tabletten, die Povidon mit niedriger Molekülmasse (K25 oder K30) enthalten***

- Der PRAC war der Ansicht, dass bei Injektion des in methadonhaltigen Tabletten enthaltenen Povidons mit niedriger Molekülmasse (K25 oder K30) zu erwarten ist, dass es schnell ausgeschieden wird und sich nicht ablagert. Es wurde daher nicht mit dem Potenzial einer Schädigung wie bei Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon mit hoher Molekülmasse enthalten ist, in Zusammenhang gebracht.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel positiv ist, sofern Änderungen an den Produktinformationen vorgenommen werden, um die Aussage, dass Tabletten ausschließlich zum Einnehmen sind und nicht injiziert werden dürfen, zu harmonisieren und zu betonen –

empfiehlt der PRAC daher gemäß Artikel 107j Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG eine Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen methadonhaltiger Tabletten, in denen Povidon mit niedriger Molekülmasse (K25 oder K30) enthalten ist.

**Vereinbarung der CMDh**

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 23. Juli 2014 gemäß Artikel 107k Absatz 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Vereinbarung in Bezug auf die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen methadonhaltiger Lösungen zum Einnehmen, in denen Povidon mit hoher Molekülmasse (K90) enthalten ist. Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ist in Anhang IV dargelegt.

Die CMDh erzielte außerdem Einvernehmen in Bezug auf die Änderung an den Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen methadonhaltiger Tabletten, in denen Povidon mit niedriger Molekülmasse (K25 oder K30) enthalten ist, für welche in Anhang III die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage einzubringenden Änderungen dargelegt sind.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang V aufgeführt.