

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af orale metadonlægemidler indeholdende povidon

Metadon er et syntetisk opioid. Metadon anvendes til behandling af moderate til svære smerter og desuden som vedligeholdelses- eller substitutionsbehandling ved opioidafhængighed. Metadonbehandling bør anvendes i sammenhæng med et bredere rehabiliteringsprogram, opioidsubstitutionsterapi.

Den 2. april 2014 indbragte den norske lægemiddelstyrelse, NOMA, en sag i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF vedrørende metadonholdige lægemidler til oral anvendelse indeholdende povidon. Styrelsen anmodede PRAC om at gennemgå benefit/risk-forholdet for alle i EU godkendte orale metadonlægemidler, der indeholder polyvinylpyrrolidon (bedre kendt under navnet povidon eller PVP), og fremsætte en anbefaling til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMD(h)) om eventuelle nødvendige foranstaltninger til at sikre sikker og effektiv anvendelse, og om hvorvidt markedsføringstilladelsen for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages. Gennemgangen af orale metadonlægemidler indeholdende povidon begyndte den 10. april 2014 i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF. Gennemgangen fulgte NOMA's beslutning om at suspendere den eneste nationalt markedsførte metadonholdige orale opløsning, der indeholder povidon, efter indberetninger om alvorlige bivirkninger hos tidligere og nuværende stofmisbrugere i Norge.

Povidon er et hjælpestof, der findes i forskellige molekylstørrelser fra K12 (lavmolekylært, gennemsnitlig molekylvægt ~ 2000) til K90 (højmolekylært, gennemsnitlig molekylvægt 1 100 000). Det anvendes hovedsagelig i orale opløsninger som viskositetsforøgende middel (K90) samt i tabletter som bindemiddel (f.eks. K25 og K30).

Virningen af metadon til opioidsubstitutionsterapi blev anset for anerkendt i denne indbringelsesprocedure. Den overordnede effektivitet af vedligeholdelsesbehandling med metadon er anerkendt i litteraturen og har været genstand for flere oversigtsartikler. Vedligeholdelsesbehandling med metadon i fleksibel dosering ved opioidafhængighed er mere effektiv end ingen narkotikabehandling.

#### ***Orale opløsninger af metadon med højmolekylært povidon (K90)***

PRAC gennemgik alle foreliggende sikkerhedsdata, navnlig vedrørende risiciene forbundet med misbrug bestående i injektion af orale metadonlægemidler indeholdende povidon. Ved gennemgangen blev der taget hensyn til 15 tilfælde af alvorlige bivirkninger, der er indberettet i Norge. De pågældende tilfælde vedrørte tidligere eller nuværende stiknarkomaner i alderen 24-53 år. Der blev beskrevet fjorten (14) tilfælde af nyresvigt. I alle tilfældene underbygger farvning af biologiske prøver konklusionen om, at der var ophobning af povidon i de berørte organer. Der blev forelagt seks nyrebiopsier, der alle viste aflejringer af povidon i det tubulære interstitielle område. For de øvrige otte tilfælde manglede der nyrebiopsier, men der blev fundet aflejringer af povidon i andre væv. For fem patienter blev der beskrevet knogledestruktion og/eller knoglemarvspåvirkning (herunder anæmi), og biopsierne viste ophobning af povidon i knoglemarven. Hos en af de fem patienter viste knoglemarvsbiopsi, at knoglemarven var ca. 90 % infiltreret med histiocytter, hvilket er karakteristisk for aflejring af povidon, og kun ca. 5 % af knoglemarven var til rådighed for erythropoiese. Der blev iagttaget patologiske frakturer hos to af de fem patienter, hos hvem der ligeledes var aflejring af povidon i knoglevævet.

PRAC bemærkede, at der for alle disse 15 tilfælde var anført »forsætligt stofmisbrug«, »aflejringer af lægemiddel« og »lægemidlet administreret ad ukorrekt vej«, og at det regionale

lægemiddelovervågningscenter i Norge anså dem for at have sandsynlig eller mulig sammenhæng med injektion af povidon. Størstedelen af patienterne deltog på daværende tidspunkt eller tidligere i programmer for opioids substitutionsterapi. For 12 af de 15 patienter var der evidens for, at de havde fået ordineret metadon eller anvendte dette (urinprøve eller patientens udsagn). For de andre tre patienter manglede disse oplysninger. I ni tilfælde var der misbrug af stoffer ved injektion i anamnesen, og i otte af disse ni tilfælde blev det vedgået, at der var sket injektion af metadon til oral anvendelse.

De foreliggende data fra den videnskabelige litteratur tyder på, at der ikke er fastslået en tydelig sammenhæng mellem aflejringer af povidon og nedsat nyrefunktion. Årsagssammenhængen mellem aflejringer af povidon og knoglemarvssvigt og fraktur er imidlertid rimeligt veldokumenteret, og den patofysiologiske mekanisme synes at hænge sammen med spatial konkurrence mellem aflejringerne og knoglemarven (Kepes et al., 1993; Kuo et al., 1997; Dunn et al., 1998, og Huang et al., 2012).

Fordelingen og eliminationen af povidon efter intravenøs administration er velundersøgt, og undersøgelser med radioaktivt mærket povidon af forskellig molekylvægt har vist, at clearance af polymerer efter intravenøs administration afhænger af molekylvægten. Efter parenteral administration er det almindelig anerkendt, at lavmolekylært povidon (molekylvægt <25 000) let udskilles gennem nyrerne: Glomerulus kan inden for få dage udskille alt povidon med molekylvægt 40 000 eller derunder; hos raske voksne personer er den normale glomerulus relativt upermeabel for povidon ved molekylvægt >70 000 (hvorimod der ved nefrotisk sygdom er øget permeabilitet for større molekyler); det retikuloendoteliale system tilbageholder molekyler med molekylvægt >110,000 (Ravin et al., 1952 og Hulme og Hardwicke, 1968). Højmolekylært povidon ophobes derfor efter intravenøs injektion, og i litteraturen er beskrevet aflejring af povidon (navnlig i knoglemarv og knoglevæv) efter intravenøs administration af væsentlige mængder, hvilket medfører povidon-aflejringssygdom («storage disease») (Kepes et al., 1993; Kuo et al., 1997; Dunn et al., 1998, og Huang et al., 2012).

Ved gennemgangen af metadonlægemidler indeholdende povidon konstaterede PRAC, at højmolekylært povidon kun fandtes i én oral metadonopløsning med styrken 2 mg/ml (indeholdende 11,7 mg/ml højmolekylært povidon, K90). Hvis denne orale opløsning injiceres gentagne gange, vil povidon blive permanent tilbageholdt og ophobet i organer og væv med påfølgende potentielle alvorlige skadevirkninger. Det blev desuden bemærket, at misbrug med injektion af metadonlægemidler er en iboende risiko hos målpopulationen, da injektion af metadon til oral anvendelse forekommer hos mellem 5 % og 79,5 % af stiknarkomaner (Winstock et al., 2010; Guichard et al., 2003; Waldvogel et al., 2005; Judson G. et al., 2010, og Vlahov D et al., 2007), og underrapportering anses for sandsynlig.

Skønt det ikke med sikkerhed kan fastslås, hvilket metadonlægemiddel, der var tale om, antages de iagttagne alvorlige bivirkninger (f.eks. anæmi og knoglemarvslidelser) at skyldes aflejring af povidon hos stofmisbrugere, som har misbrugt orale opløsninger af metadon indeholdende povidon K90. Dette bygger på lægemidlets tilgængelighed og anvendelsesmønsteret i det vestlige Norge.

Den oprindelige hensigt med anvendelsen af povidon K90 i orale metadonopløsninger var at øge viskositeten og mindske risikoen for misbrug ved injektion. De foreliggende data viser imidlertid ikke, at povidon er effektivt til at afbøde denne risiko. Produktinformationen for denne orale opløsning af metadon indeholder i forvejen klare anvisninger om, at den ikke må ikke injiceres. Det blev overvejet at indsætte yderligere advarsler i produktinformationen, men direkte information til patienterne er vanskelig, og ifølge eksperterne vil sådanne foranstaltninger næppe yderligere kunne minimere risikoen for injektion. Overvåget administration af hver dosis blev ligeledes drøftet, man ville være vanskeligt at indføre konsekvent i daglig praksis med opioids substitutionsterapi og ville føre til alvorlig manglede compliance. PRAC fandt derfor, at yderligere risikominimeringsforanstaltninger ikke kunne afhjælpe den kendte risiko for misbrug hos den påtænkte målpopulation og de tilknyttede alvorlige skader ved injektion af højmolekylært povidon (K90).

I betragtning af de indberettede alvorlige bivirkninger, herunder knoglemarvspåvirkning (f.eks. anæmi), patologiske frakturer og risikoen for ophobning af højmolekylært povidon ved injektion samt den kendte vanskelighed af at mindske risikoen for misbrug tilstrækkeligt hos målpopulationen, konkluderede PRAC, at fordelene ikke længere opvejer risiciene for orale opløsninger af metadon indeholdende povidon K90. PRAC anbefaler derfor suspendering af dette lægemiddel. For at ophæve suspenderingen skal lægemidlet omformuleres på passende måde under hensyn til sit misbrugspotentiale.

### ***Metadontabletter indeholdende lavmolekylært povidon (K25 eller K30)***

Andre af gennemgangen omfattede metadonlægemidler, der indeholder povidon, er tabletter med povidon med lavere molekylvægt (f.eks. K25 og K30, også i lavere mængde), som vides at udskilles gennem nyrerne og derfor ikke forventes tilbageholdt i kroppen. Disse lægemidler har derfor ikke samme skadespotentiale som orale opløsninger indeholdende højmolekylært povidon.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for disse lægemidler var positivt, forudsat at produktinformationen ændres med henblik på at harmonisere og styrke advarslen om, at tabletterne kun er til oral administration og ikke må injiceres.

## **Begrundelse for PRAC's anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for metadonholdige lægemidler indeholdende povidon,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data fra den videnskabelige litteratur, prækliniske og kliniske undersøgelser og erfaringer efter markedsføring vedrørende sikkerheden af orale metadonholdige lægemidler indeholdende povidon, dels fra indehaverne af markedsføringstilladelsernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser, dels resultatet af ad hoc-ekspertgruppens møde og dels materiale fra interessenter, navnlig vedrørende den velkendte misbrugsrisiko med injektion af lægemidlerne hos målpopulationen,
- PRAC gennemgik case-rapporter om tidligere eller nuværende stiknarkomaner, herunder fatale tilfælde, og noterede sig de alvorlige bivirkninger (herunder knoglemarvspåvirkning og patologiske frakturer), hvis art var overensstemmende med ophobning af povidon, og bemærkede desuden, at der i biopsier var set aflejring af povidon i organer og væv. I de fleste tilfælde kan ordination eller anvendelse af metadon bekræftes, og for nogles vedkommende blev det vedgået, at der var injiceret oralt metadon,
- PRAC mente, at de foreliggende prækliniske og kliniske data giver evidens for, at højmolekylært povidon (>110,000) ved injektion må forventes at blive permanent tilbageholdt i kroppen, navnlig i knoglemarv og knoglevæv. Dette medfører povidon-aflejringssygdom, som kan føre til alvorlige skader. Der er dokumentation for, at povidon med lavere molekylvægt (<25,000) udskilles let, men at povidon med højere molekylvægt (>110 000) slet ikke eller (>70 000) kun delvis udskilles,

### ***Oral metadonopløsning med højmolekylært povidon (K90)***

- PRAC bemærkede, at højmolekylært povidon kun fandtes i en enkelt oral metadonopløsning med styrken 2 mg/ml, som indeholder povidon K90 med en gennemsnitlig molekylvægt på 1 100 000. Højmolekylært povidon (>110 000) udskilles ikke gennem nyrerne og vil ved gentagne injektioner blive tilbageholdt i kroppen og kan medføre alvorlig skade,
- PRAC bemærkede, at risikoen for misbrug ved injektion af metadonlægemidler til oral anvendelse er velkendt hos målpopulationen og desuden er beskrevet i litteraturen,

- PRAC fandt, at potentialet for skade måtte forventes at være forbundet med misbrug af orale opløsninger af metadon indeholdende højmolekylært povidon K90,
- PRAC fandt derfor, at de foreslåede yderligere risikominimeringsforanstaltninger til ajourføring af produktinformationen ikke kunne afhjælpe den kendte risiko for misbrug hos den påtænkte målpopulation og de tilknyttede potentielle alvorlige skader forårsaget af injektion af højmolekylært povidon (K90),
- PRAC konkluderede på grundlag af de foreliggende data, at risk/benefit-forholdet ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF for orale metadonopløsninger indeholdende povidon K90,
- PRAC overvejede en afpasset reaktion på evidensen for skade,

anbefaler PRAC, at markedsføringstilladelserne for orale metadonopløsninger indeholdende højmolekylært povidon (K90) suspenderes i medfør af artikel 107j, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

For at suspenderingen kan ophæves, sikrer medlemsstaternes kompetente nationale myndigheder, at indehaveren af markedsføringstilladelsen opfylder følgende vilkår:

Indehaverne af markedsføringstilladelserne omformulerer lægemidlet på passende måde under hensyn til dets misbrugspotentiale.

#### ***Metadontabletter indeholdende lavmolekylært povidon (K25 eller K30)***

- PRAC fandt, at det lavmolekylære povidon i metadontabletter (K25 eller K30) ved eventuel injektion let vil udskilles og derfor ikke vil ophobes, hvorfor der ikke er skadespotentiale ved orale opløsninger indeholdende højmolekylært povidon,
- PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for disse lægemidler var positivt, forudsat at der indføres ændringer i produktinformationen med henblik på at harmonisere og skærpe advarslen om, at tabletterne kun er til oral administration og ikke må injiceres,

anbefaler PRAC, at markedsføringstilladelserne for metadontabletter indeholdende lavmolekylært povidon (K25 eller K30) ændres i medfør af bestemmelserne i artikel 107j, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

#### **CMD(h)-aftale**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 23. juli 2014 nåede CMD(h) til enighed om, at markedsføringstilladelserne for oral metadonopløsning indeholdende højmolekylært povidon (K90) suspenderes i medfør af artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF. Betingelsen for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag IV.

CMD(h) vedtog ligeledes ændrede betingelser for markedsføringstilladelserne for metadontabletter indeholdende lavmolekylært povidon (K25 eller K30), for hvilke ændringerne af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III.

Tidsplanen for gennemførelse af aftalen fremgår af bilag IV.