

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av povidon-innehållande metadonprodukter för oralt bruk

Metadon är en syntetisk opioid. Metadon används vid behandling av måttlig till svår smärta och används även som underhålls-/substitutionsmedicinering vid hanteringen av opioidberoende. Behandling med metadon ska ges i samband med ett bredare rehabiliteringsprogram, opioid substitutionsbehandling.

Den 2 april 2014 inledde Norges läkemedelsmyndighet, NOMA, en hänskjutning enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG gällande metadon-innehållande läkemedel för oralt bruk som innehåller povidon. NOMA begärde att Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel skulle granska nytta-riskförhållandet för alla orala metadon-läkemedel som innehåller polyvinylpyrrolidon (mer känt som povidon eller PVP) som godkänts inom EU och utfärda en rekommendation till Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) om alla åtgärder som krävs för att säkerställa en säker och effektiv användning, och om huruvida godkännandet för försäljning för dessa produkter bör kvarstå, varieras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Granskningen av orala metadon-läkemedel innehållande povidon inleddes den 10 april 2014 i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG. Den tillkom på grundval av NOMA:s beslut att tillfälligt upphäva den enda metadon-innehållande orala lösningen på den nationella marknaden som innehåller povidon, utifrån rapporter om allvarliga oönskade händelser hos tidigare eller nuvarande narkotikamissbrukare i Norge.

Povidon är ett hjälpämne som finns i flera olika molekyllstorlekar från K12 (låg molekylvikt, i genomsnitt molekylvikt ~ 2000) till K90 (hög molekylvikt, i genomsnitt molekylvikt 1 100 000). Det används främst i orala lösningar (K90) som ett viskositetsökande medel, eller som ett bindemedel (t.ex. K25, K30) i tabletter.

Effekten av metadon vid opioid substitutionsbehandling erkändes i detta hänskjutningsförfarande. Den övergripande ändamålsenligheten av metadonunderhållsbehandling har fastställts i litteraturen och granskats i flera artiklar. Metadonunderhållsbehandling med flexibla doser är kliniskt effektivare än ingen drogbehandling alls för beroende opioidanvändare.

Oral metadonlösning innehållande povidon med hög molekylvikt (K90)

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel granskade alla tillgängliga säkerhetsuppgifter, särskilt vad gäller riskerna vid sprutmissbruk av metadonprodukter för oralt bruk innehållande povidon. Vid granskningen beaktades 15 fall av allvarliga biverkningar som rapporterats i Norge. Fallen gällde tidigare eller nuvarande sprutnarkomaner i åldern 24 till 53 år. Fjorton (14) fall av njursvikt rapporterades. I samtliga fall stödjer infärgningen av biologiska prover slutsatsen att povidon ansamlas i de påverkade organen. Sex njurbiopsier lades fram och samtliga uppvisade utfällningar av povidon i det tubulär-interstitiella området. I de övriga åtta fallen fanns inga njurbiopsier, men povidonutfällningar spårades i biopsier från andra vävnader. För fem patienter rapporterades benvävnadsdestruktion och/eller benmärgspåverkan (inräknat anemi) och fynd från biopsier visade ansamling av povidon i benmärgen. För en av de fem patienterna visade benmärgsbiopsin en cirka 90-procentig histiocytisk infiltration som är typisk för povidonutfällning och bara cirka 5 procent benmärg som fanns tillgänglig för erytropoes. Patologiska frakturer sågs hos två av de fem patienterna, med utfällningar av povidon också i benvävnad.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att alla dessa 15 fall rapporterades som "avsiktligt narkotikamissbruk", "produktutfällning" och "drog ingiven via olämpligt

administreringssätt" och bedömdes av det regionala säkerhetsövervakningscentrumet i Norge som möjligen eller troligen förknippade med injektionen av povidon. De flesta av patienterna deltog för tillfället eller tidigare i program för opioid substitutionsbehandling. För 12 av de 15 patienterna fanns det belägg för att de hade förskrivits eller använt metadon (urinprov eller patientyttrande). För de återstående tre patienterna saknades denna information. I nio fall angavs tidigare narkotikamissbruk med injicerade substanser och i åtta av dessa nio fall rapporterades om tidigare injicering av metadon avsett för oralt bruk.

Enligt tillgängliga data från den vetenskapliga litteraturen har inget samband tillräckligt fastställt mellan utfällningar av povidon och nedsatt njurfunktion. Ett orsakssamband mellan povidonavlagringar och benmärgssvikt och skelettfaktur har dock rimligen påvisats, och den patofysiologiska mekanismen verkar vara förknippad med den rumsliga konkurrensen mellan utfällningar och benmärg (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

Distributionen och elimineringen av povidon vid intravenös administrering har undersökts grundligt och studier med hjälp av radioaktivmärkt povidon av olika molekylvikt har visat att clearance av polymerer efter intravenös administrering är beroende av molekylvikten. Efter parenteral administrering är det allmänt accepterat att njurarna med lätthet utsöndrar povidon med låg molekylvikt (molekylvikt <25 000): glomerulus kan inom ett fåtal dagar utsöndra allt povidon med en högsta molekylvikt om 40 000; hos friska människor är den normala glomerulus relativt ogenomtränglig för povidon med molekylvikt >70 000 (medan genomträngligheten för större molekyler hos människor vid nefrotisk sjukdom var förhöjd); det retikuloendoteliala systemet (RES) kvarhåller molekyler med en molekylvikt >110 000 (Ravin et al. 1952; Hulme och Hardwicke 1968). Povidon med hög molekylvikt ansamlas därför efter intravenös injektion och utfällning av povidon i organ och vävnader (i synnerhet benmärg och benvävnad) har rapporterats i litteraturen efter betydande intravenös administrering, vilket orsakar "povidon-inlagringssjukdom" (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

I samband med granskningen av metadonprodukter innehållande povidon noterade Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att povidon med hög molekylvikt endast förekom i en oral metadonlösning vid dosen 2 mg/ml (innehållande 11,7 mg/ml povidon med hög molekylvikt, K90). Vid upprepad injektion av denna orala lösning, kvarhålls povidon permanent och ansamlas inuti organ och vävnader, vilket potentiellt leder till allvarlig skada. Det noterades även att sprutmissbruk av metadonprodukter är en inneboende risk i målpopulationen, där fynden visar att injektion med metadon för oralt bruk bland sprutnarkomaner varierar mellan 5,0 procent och 79,5 procent (Winstock et al. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al 2005, Judson G et al. 2010 och Vlahov D et al. 2007) och underrapportering anses sannolik.

Även om varumärket på metadonprodukten inte med säkerhet kan bekräftas misstänker man, baserat på produktens tillgänglighet och användningsmönstret i västra Norge, att de observerade allvarliga biverkningarna (t.ex. anemi och benmärgsrubbning) orsakades av utfällning av povidon hos narkotikamissbrukare som har missbrukat orala metadonlösningar innehållande povidon K90.

Införlivandet av povidon K90 i orala metadonlösningar var ursprungligen avsett att öka viskositeten och minska risken för sprutmissbruk. Enligt tillgängliga data finns dock inga belägg för povidons ändamålsenlighet för reducering av denna risk. I produktinformationen till denna orala metadonlösning anges redan tydligt att den inte ska injiceras. Kompletterande varningar i märkningen övervägdes även, men en direkt information till patienterna är kontroversiellt och enligt experterna skulle sådana åtgärder troligen inte minska risken för injektion ytterligare. Att övervaka administreringen av varje enskild dos diskuterades även, men detta skulle vara svårt att konsekvent införliva i den dagliga praxisen för opioid substitutionsbehandling och skulle leda till svåra problem med följsamheten (compliance). Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ansåg därför att ytterligare riskminimeringsåtgärder inte kunde minska den kända risken för missbruk inom den avsedda

målpopulation och den förknippade potentiellt allvarliga skada som orsakas av injiceringen av povidon med hög molekylvikt (K90).

Med tanke på de rapporterade allvarliga biverkningarna, däribland benmärgspåverkan (t.ex. anemi) och patologiska frakturer samt potentialen för ansamling av povidon med hög molekylvikt efter injicering, utöver den erkända svårigheten att adekvat minska den välkända risken för missbruk inom målpopulationen, fann Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nyttan inte längre är större än riskerna för oral metadonlösning innehållande povidon K90. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderar därför att godkännandet för försäljning av denna produkt tillfälligt upphävs. För att det tillfälliga upphävandet ska avbrytas måste sammansättningen av denna produkt ändras på lämpligt sätt med hänsyn tagen till dess potential för missbruk.

Metadontabletter innehållande povidon med låg molekylvikt (K25 eller K30)

Andra metadonprodukter som innehåller povidon och som berörs av granskningen är tabletter, vars molekylvikt av povidon är lägre (t.ex. K25, K30, också i lägre mängd), vilka är kända för att utsöndras från njurarna och därför inte förväntas kvarhållas i kroppen. Dessa produkter förknippas därför inte med potentialen för skada hos orala lösningar som innehåller hög molekylvikt.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att nytta-riskförhållandet för dessa produkter var gynnsamt under förutsättning att ändringar införs i produktinformationen, för att harmonisera och förstärka budskapet att tabletter endast är avsedda för oral administrering och inte får injiceras.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktade förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för metadonläkemedel för oralt bruk innehållande povidon.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel granskade alla tillgängliga data från publicerad litteratur, prekliniska och kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning gällande säkerheten för metadonläkemedel för oralt bruk innehållande povidon, svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och vid muntliga förklaringar. Kommittén granskade även resultatet av den rådgivande ad hoc-expertgruppens möte samt data inlämnade av berörda parter särskilt vad gäller riskerna i samband med sprutmissbruk av produkterna, vilket är en välkänd risk i målpopulationen.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktade fallrapporter, däribland fatala fall, bland tidigare eller nuvarande sprutnarkomaner, och noterade de allvarliga biverkningarna, vars typ (inräknat benmärgsbiverkningar och patologiska frakturer) stämde överens med ansamlingen av povidon och noterade även att povidonutfällning i organ och vävnader hade setts på biopsier. Oftast kan förskrivning eller användning av metadon bekräftas, medan vissa av personerna även har medgett att de har injicerat oralt metadon.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ansåg att tillgängliga prekliniska och kliniska data ger belägg för att povidon med hög molekylvikt (>110 000) sannolikt kvarhålls permanent i kroppen efter injicering, särskilt i benmärgen och benvävnaden. Detta leder till "povidon-inlagringssjukdom" som kan orsaka allvarlig skada. Det finns belägg för att njurarna med lätthet utsöndrar povidon med lägre molekylvikt (<25 000) men att povidon med högre molekylvikt (>110 000) inte, eller (>70 000) bara delvis, utsöndras.

Oral metadonlösning innehållande povidon med hög molekylvikt (K90)

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att povidon med hög molekylvikt bara förekom i en enda oral metadonlösning vid dosen 2 mg/ml, vilken innehåller povidon K90 med en genomsnittlig molekylvikt om 1 000 000. Povidon med hög molekylvikt (>110 000) utsöndras inte av njurarna och kommer därför att kvarhållas i kroppen vid upprepad injektion och kan leda till allvarlig skada.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att risken för sprutmissbruk av metadonprodukter för oralt bruk är välkänd i målpopulationen och att belägg för detta finns i litteraturen.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ansåg att potentialen för skada troligtvis var förknippad med missbruk av orala metadonlösningar innehållande povidon K90 med hög molekylvikt.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ansåg att de föreslagna riskminimeringsåtgärderna att aktualisera produktinformationen inte kunde minska den kända risken för missbruk inom den avsedda målpopulationen och den förknippade potentiellt allvarliga skada som orsakas av injiceringen av povidon med hög molekylvikt (K90).
- I enlighet med de tillgängliga uppgifterna fann Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, att nytta-riskförhållandet för orala metadonlösningar innehållande povidon K90 inte är gynnsamt.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel övervägde ett välavvägt svar på beläggen för skada.

I enlighet med bestämmelserna enligt artikel 107j.3 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att godkännandena för försäljning av oral metadonlösning innehållande povidon med hög molekylvikt (K90) tillfälligt upphävs.

För att det tillfälliga upphävandet ska avbrytas måste medlemsstaternas behöriga nationella myndigheter kontrollera att innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller följande villkor:

Innehavarna av godkännande för försäljning ska på lämpligt sätt ändra produktens sammansättning med hänsyn tagen till dess potential för missbruk.

Metadontabletter innehållande povidon med låg molekylvikt (K25 eller K30)

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att utsöndringen av metadontabletter som innehåller povidon med låg molekylvikt (K25 eller K30) förväntas ske med lätthet efter injektion och att ingen ansamling sker, varför det inte förknippas med potentialen för skada hos orala lösningar med hög molekylvikt.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att nytta-riskförhållandet för dessa produkter var gynnsamt under förutsättning att ändringar införs i produktinformationen, för att harmonisera och förstärka budskapet att tabletter endast är avsedda för oral administrering och inte får injiceras.

I enlighet med bestämmelserna enligt artikel 107j.3 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att godkännandena för försäljning av metadontabletter som innehåller povidon med låg molekylvikt (K25 eller K30) ändras.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel av den 23 juli 2014 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG, har CMD(h) nått en överenskommelse om att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av oral metadonlösning som innehåller povidon med hög molekylvikt (K90). Villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av dessa godkännanden för försäljning anges i bilaga IV.

CMD(h) har även nått en överenskommelse om att ändra villkoren för godkännandena för försäljning av metadontabletter som innehåller povidon med låg molekylvikt (K25 eller K30) för vilka ändringarna som ska införas i produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III.

Tidtabellen för implementering av överenskommelsen fastställs i bilaga V.