

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van methadongeneesmiddelen voor oraal gebruik die povidon bevatten (zie bijlage I)**

Methadon is een synthetische opioïde. Methadon wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige pijn en wordt ook gebruikt als onderhouds-/substitutiemedicatie bij de behandeling van opioïdeverslaving. De behandeling met methadon dient plaats te vinden in het kader van een breder rehabilitatieprogramma, opioïde substitutietherapie (OST).

Op 2 april 2014 heeft het Noorse geneesmiddelenbureau NOMA een verwijzing krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet voor methadongeneesmiddelen voor oraal gebruik die povidon bevatten, waarbij het PRAC werd verzocht om de baten-risicoverhouding van alle orale methadongeneesmiddelen die polyvinylpyrrolidon (meer algemeen aangeduid als povidon of PVP) bevatten die in de EU goedgekeurd zijn, te beoordelen en een aanbeveling te doen aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h) over maatregelen die nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van deze middelen te waarborgen en over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van deze middelen moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. De beoordeling van orale methadongeneesmiddelen die povidon bevatten startte op 10 april 2014 krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG. De beoordeling was conform het besluit van NOMA om de enige orale oplossing van methadon die povidon bevat die op de nationale markt aanwezig is, te schorsen naar aanleiding van meldingen van ernstige bijwerkingen bij voormalige of huidige drugsgebruikers in Noorwegen.

Povidon is een hulpstof die verkrijgbaar is in verschillende moleculaire groottes variërend van K12 (laag moleculair gewicht (MW), gemiddeld MW ~ 2000) tot K90 (hoog MW, gemiddeld MW 1 100 000). Povidon wordt voornamelijk gebruikt als viscositeitverhogend middel in orale oplossingen (K90) of als bindmiddel (bijv. K25, K30) in tabletten.

De werkzaamheid van methadon bij OST werd bevestigd in deze verwijzingsprocedure. De algehele werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling met methadon is vastgesteld in de literatuur en is in verschillende artikelen beoordeeld. Een onderhoudstherapie met een flexibele dosis methadon is bij opioïdeverslaafden klinisch werkzamer dan geen geneesmiddelentherapie.

#### ***Orale oplossing van methadon die povidon met een hoog moleculair gewicht (K90) bevat***

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare veiligheidsgegevens, met name met betrekking tot de risico's in verband met verkeerd gebruik door injectie van methadongeneesmiddelen voor oraal gebruik die povidon bevatten. Bij de beoordeling werden 15 in Noorwegen gemelde gevallen van ernstige bijwerkingen in aanmerking genomen. De gevallen betroffen voormalige of huidige injecterende drugsgebruikers, van 24 tot 53 jaar oud. Er werden 14 gevallen van nierfalen gemeld. In alle gevallen wordt de conclusie dat povidon zich ophoopt in de aangetaste organen ondersteund door de kleuring van biologische monsters. Er werden zes nierbiopten gepresenteerd en in alle zes werden ophopingen van povidon in het tubulo-interstitiële gebied aangetroffen. In de andere acht gevallen ontbraken nierbiopten, maar werden ophopingen van povidon aangetroffen in biopten van andere weefsels. Bij vijf patiënten werden botafbraak en/of schadelijke effecten op het beenmerg (waaronder anemie) gemeld en resultaten van biopsieën wezen op ophoping van povidon in het beenmerg. Bij een van de vijf patiënten bleek uit beenmergbiopsie dat de histiocyttaire infiltratiekarakteristiek voor de ophoping van povidon ongeveer 90% was en dat slechts ongeveer 5% van het beenmerg beschikbaar was voor

erytropoëse. Bij twee van de vijf patiënten werden pathologische fracturen waargenomen, met ophopingen van povidon in het botweefsel.

Het PRAC merkte op dat bij alle 15 gevallen “opzettelijk verkeerd gebruik van het geneesmiddel”, “ophoping van het middel” en “onjuiste toedieningsweg” gemeld werden en dat het regionale centrum voor geneesmiddelenbewaking in Noorwegen van oordeel was dat deze meldingen mogelijk of waarschijnlijk in verband stonden met het injecteren van povidon. De meeste patiënten namen momenteel of eerder deel aan OST-programma's. Voor 12 van de 15 patiënten was bewijs (urinemonster of verklaring van de patiënt) beschikbaar dat ze methadon hadden voorgeschreven gekregen of hadden gebruikt. Voor de overige drie patiënten ontbrak deze informatie. In negen gevallen was sprake van een voorgeschiedenis van misbruik van geneesmiddelen met geïnjecteerde stoffen en in acht van deze negen gevallen werd een voorgeschiedenis gemeld wat betreft het injecteren van methadon bedoeld voor oraal gebruik.

De beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur wijzen erop dat een verband tussen de ophoping van povidon en nierinsufficiëntie niet duidelijk is aangetoond. De causaliteit tussen de ophoping van povidon en beenmergfalen en skeletfracturen is redelijkerwijs aangetoond en het pathofysiologische mechanisme blijkt in verband te staan met de ruimteconcurrentie tussen ophopingen en beenmerg (Kepes e.a. 1993; Kuo e.a. 1997; Dunn e.a. 1998; Huang e.a. 2012).

De distributie en eliminatie van intraveneus toegediende povidon is grondig onderzocht en uit onderzoeken met radioactief gemerkt povidon van verschillend moleculair gewicht bleek dat de klaring van polymeren na intraveneuze toediening afhankelijk is van het moleculaire gewicht. Er wordt algemeen aanvaard dat povidon met een laag moleculair gewicht (MW <25 000) na parenterale toediening gemakkelijk wordt uitgescheiden door de nieren: de glomerulus kan alle povidon met een MW van 40 000 of lager binnen enkele dagen uitscheiden; de normale glomerulus van gezonde personen is betrekkelijk impermeabel voor povidon MW >70 000 (terwijl bij mensen met nefrotisch syndroom de permeabiliteit voor grotere moleculen verhoogd is); het reticulo-endotheliaal systeem (RES) houdt moleculen met een MW >110 000 vast (Ravin e.a. 1952; Hulme en Hardwicke 1968). Povidon met een hoog moleculair gewicht hoopt zich daardoor op als het intraveneus geïnjecteerd wordt en in de literatuur wordt melding gemaakt van afzetting van povidon in organen en weefsels (vooral beenmerg en botweefsel) na substantiële intraveneuze toediening, wat leidt tot 'povidon-opslagziekte' (Kepes e.a. 1993; Kuo e.a. 1997; Dunn e.a. 1998; Huang e.a. 2012).

In het kader van de beoordeling van methadongeneesmiddelen die povidon bevatten merkte het PRAC op dat povidon met een hoog moleculair gewicht aanwezig was in slechts één orale oplossing van methadon met een dosis van 2 mg/ml (met 11,7 mg/ml povidon met een hoog moleculair gewicht (K90)). In het geval deze orale oplossing herhaaldelijk geïnjecteerd wordt, wordt povidon blijvend vastgehouden en hoopt het zich op in organen en weefsels, wat tot potentieel ernstig letsel leidt. Er werd ook opgemerkt dat het risico op verkeerd gebruik door injectie van een methadongeneesmiddel onlosmakelijk verbonden is aan de doelpopulatie; het injecteren van methadon voor oraal gebruik blijkt voor te komen bij 5% tot 79,5% van de injecterende drugsgebruikers (Winstock e.a. 2010, Guichard e.a. 2003, Waldvogel e.a. 2005, Judson G e.a. 2010 en Vlahov D e.a. 2007) en de kans op onderrapportage wordt groot geacht.

Hoewel het merk methadon niet met zekerheid kan worden bevestigd, wordt op basis van de beschikbaarheid van het middel en het gebruikspatroon in het westen van Noorwegen vermoed dat de waargenomen ernstige bijwerkingen (bijv. anemie en beenmergaandoeningen) werden veroorzaakt door de afzetting van povidon bij drugsgebruikers die orale oplossingen van methadon die povidon K90 bevatten, verkeerd gebruikt hebben.

De opname van povidon K90 in orale oplossingen van methadon was aanvankelijk bedoeld om de viscositeit te verhogen en het risico op verkeerd gebruik door injectie te verkleinen. Uit de beschikbare

gegevens blijkt echter niet dat povidon werkzaam is bij het verminderen van dit risico. De productinformatie van deze orale oplossing van methadon bevat reeds het duidelijke advies dat het niet mag worden geïnjecteerd. Voorts werden aanvullende waarschuwingen op het etiket overwogen, maar het is delicaat om dergelijke informatie rechtstreeks op de patiënten te richten en volgens de deskundigen is het onwaarschijnlijk dat dergelijke maatregelen het risico op injectie verder terugbrengen. Toediening van elke dosis onder toezicht werd eveneens besproken maar het zou moeilijk zijn om dat consequent op te nemen in de dagelijkse praktijk van OST en het zou tot ernstige niet-naleving leiden. Het PRAC was derhalve van oordeel dat aanvullende risicobeperkende maatregelen het bekende risico op verkeerd gebruik door de beoogde doelpopulatie en het daarmee geassocieerde potentiële ernstige letsel als gevolg van het injecteren van povidon met een hoog moleculair gewicht (K90) niet kunnen verminderen.

Gelet op de gemelde ernstige bijwerkingen, waaronder schadelijke effecten op het beenmerg (bijv. anemie) en pathologische fracturen alsook het potentieel voor ophoping van povidon met een hoog MW wanneer het wordt geïnjecteerd, naast de onderkende moeilijkheid om het bekende risico op verkeerd gebruik in de doelpopulatie afdoende te verminderen, concludeerde het PRAC dat de voordelen van orale oplossingen van methadon die povidon K90 bevatten niet langer opwegen tegen de risico's ervan. Het PRAC beveelt daarom schorsing van dit geneesmiddel aan. Voor de opheffing van de schorsing moet dit middel op passende wijze worden geherformuleerd, rekening houdend met het potentieel voor verkeerd gebruik.

#### ***Methadontabletten die povidon met een laag moleculair gewicht (K25 of K30) bevatten***

Andere methadongeneesmiddelen die povidon bevatten die bij de beoordeling betrokken waren, betroffen tabletten en die bevatten povidon met een lager MW (bijv. K25, K30, en wel in een kleinere hoeveelheid), waarvan bekend is dat het door de nieren wordt uitgescheiden en naar verwachting dus niet in het lichaam wordt vastgehouden. Deze middelen worden derhalve niet in verband gebracht met het potentieel voor letsel van orale oplossingen met een hoog MW.

Het PRAC concludeerde dat de baten-risicoverhouding van deze middelen gunstig was mits wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen om de boodschap dat tabletten alleen voor oraal gebruik zijn en niet mogen worden geïnjecteerd, te harmoniseren en versterken.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor methadongeneesmiddelen voor oraal gebruik die povidon bevatten, heeft bestudeerd;
- het PRAC alle beschikbare gegevens van gepubliceerde literatuur, preklinische en klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen aangaande de veiligheid van methadongeneesmiddelen voor oraal gebruik die povidon bevatten, door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en tijdens mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, de uitkomst van de bijeenkomst van de ad-hocadviesgroep van deskundigen alsook het commentaar van belanghebbenden, in het bijzonder met betrekking tot de risico's in verband met verkeerd gebruik van de producten door injectie, hetgeen een bekend risico's is in de doelpopulatie, heeft beoordeeld;
- het PRAC case-reports, waaronder fatale gevallen, bij voormalige of huidige injecterende drugsgebruikers heeft bestudeerd, en wees op de ernstige bijwerkingen, waarvan de aard (waaronder bijwerkingen met betrekking tot het beenmerg en pathologische fracturen)

overeenstemde met de ophoping van povidon, en ook opmerkte dat in biopten van organen en weefsels ophopingen van povidon zichtbaar waren; het voorschrijven of het gebruik van methadon in de meeste gevallen bevestigd kan worden, terwijl sommige gebruikers ook toegaven orale methadon te hebben geïnjecteerd;

- het PRAC van mening was dat beschikbare preklinische en klinische gegevens aantonen dat povidon met een hoog moleculair gewicht (>110 000) wanneer het wordt geïnjecteerd, waarschijnlijk blijvend in het lichaam wordt vastgehouden, met name in het beenmerg en het botweefsel; dit leidt tot 'povidon-opslagziekte' die ernstig letsel kan veroorzaken; is aangetoond dat povidon met een lager moleculair gewicht (<25 000) gemakkelijk wordt uitgescheiden maar dat povidon met een hoger MW (>110 000) niet of slechts gedeeltelijk (>70 000) wordt uitgescheiden;

#### ***Orale oplossing van methadon die povidon met een hoog moleculair gewicht (K90) bevat***

- het PRAC opmerkte dat povidon met een hoog moleculair gewicht aanwezig was in slechts één orale oplossing van methadon met een dosis van 2 mg/ml, die povidon K90 met een gemiddeld moleculair gewicht van 1 100 000 bevat; povidon met een hoog MW (>110 000) niet door de nieren wordt uitgescheiden en dus in het lichaam wordt vastgehouden als het herhaaldelijk wordt geïnjecteerd en tot ernstig letsel kan leiden;
- het PRAC opmerkte dat het risico op verkeerd gebruik door injectie van methadongeneesmiddelen voor oraal gebruik algemeen bekend is in de doelpopulatie, waarvoor bewijs voorhanden is in de literatuur;
- het PRAC van oordeel was dat het potentieel voor letsel waarschijnlijk in verband stond met het verkeerd gebruik van orale oplossingen van methadon die povidon met een hoog moleculair gewicht (K90) bevatten;
- het PRAC van oordeel was dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen om de productinformatie bij te werken het bekende risico op verkeerd gebruik door de beoogde doelpopulatie en het daarmee geassocieerde potentiële ernstige letsel als gevolg van het injecteren van povidon met een hoog moleculair gewicht (K90) niet kunnen verminderen;
- het PRAC op basis van de beschikbare gegevens concludeerde dat uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten-risicoverhouding voor orale oplossingen van methadon die povidon K90 bevatten niet positief is;
- het PRAC het proportionele antwoord op de aanwijzingen voor nadelen beoordeelde;

doet het PRAC daarom, in overeenstemming met de bepalingen van artikel 107 undecies, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, de aanbeveling om de vergunningen voor het in de handel brengen voor orale oplossing van methadon die povidon met hoog moleculair gewicht (K90) bevat, te schorsen.

Voor de opheffing van de schorsing moeten de nationale bevoegde instanties van de lidstaten verifiëren dat de vergunninghouder voldoet aan de volgende voorwaarden:

De vergunninghouders moeten het middel op passende wijze herformuleren, rekening houdend met het potentieel voor verkeerd gebruik.

#### ***Methadontabletten die povidon met een laag moleculair gewicht (K25 of K30) bevatten***

- het PRAC van oordeel was dat als povidon met een laag moleculair gewicht (K25 of K30) zoals methadontabletten dat bevatten, geïnjecteerd zouden worden, het naar verwachting gemakkelijk uitgescheiden zou worden en zich niet zou ophopen en dat het derhalve niet in verband gebracht werd met het potentieel voor letsel van orale oplossingen met een hoog MW;

- het PRAC concludeerde dat de baten-risicoverhouding van deze middelen gunstig was mits wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen om de boodschap dat tabletten alleen voor oraal gebruik zijn en niet mogen worden geïnjecteerd, te harmoniseren en versterken;

doet het PRAC daarom, in overeenstemming met de bepalingen van artikel 107 undecies, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, de aanbeveling om de vergunningen voor het in de handel brengen voor methadontabletten die povidon met een laag moleculair gewicht (K25 of K30) bevatten, te wijzigen.

### **Overeenkomst van de CMD(h)**

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 23 juli 2014 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG bereikte de CMD(h) overeenstemming over de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van orale oplossing van methadon die povidon met hoog moleculair gewicht (K90) bevat. De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van deze vergunningen voor het in de handel brengen wordt uiteengezet in bijlage IV.

De CMD(h) bereikte ook overeenstemming over de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van methadontabletten die povidon met een laag moleculair gewicht (K25 of K30) bevatten, waarvoor de in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter aan te brengen wijzigingen worden beschreven in bijlage III.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage V.