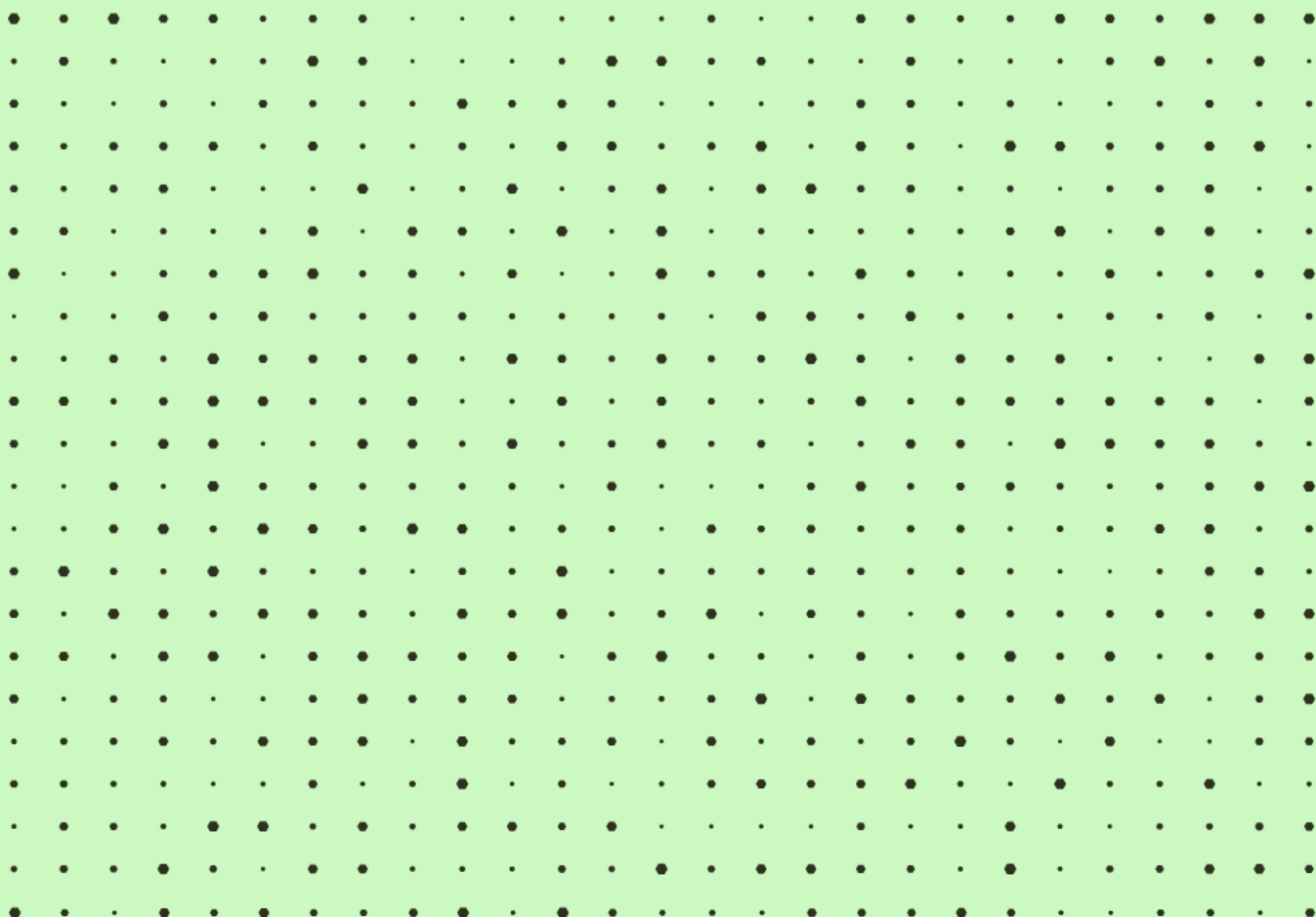


Høringsnotat - Innføring av utleveringsbestemmelse

Virkestoff: ipidakrin
ATC-kode: N06DA05

Høringsfrist: 25.03.2025

11.02.2025



Innholdsfortegnelse

Høring om innføring av utleveringsbestemmelse for ipidakrin, ATC-kode N06DA05.....	2
Hjemmel	2
Informasjon om produkter med markedsføringstillatelse	2
Produkter med markedsføringstillatelse	2
Fullstendig indikasjonsordlyd	3
Kort om virkemåte	3
Forsiktighetsregler	3
Bakgrunn for innføring av utleveringsbestemmelse	4
Oppstart og videreføring av ipidakrin-behandling	5
Forslag til innført utleveringsbestemmelse.....	5
Formkrav til utleveringsbestemmelse.....	5
Anbefaling.....	5
Høringsfrist.....	6

Høring om innføring av utleveringsbestemmelse for ipidakrin, ATC-kode N06DA05

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sender med dette på høring forslag om å innføre utleveringsbestemmelse for ipidakrin, ATC-kode N06DA05, for å sikre riktig bruk av preparatet.

Hjemmel

Direktoratet for medisinske produkter kan, ifølge forskrift om legemidler § 7-4¹, bestemme at et legemiddel skal ha begrenset utlevering. Apoteket har plikt til å påse at kravene til utlevering er oppfylt for legemidler med utleveringsbestemmelser. Dette følger av forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. § 10-4². For at det skal være mulig for apoteket å oppfylle sin plikt om å påse at en utleveringsbestemmelse overholdes, må disse derfor inneholde krav som apotekpersonalet kan håndtere.

Informasjon om produkter med markedsføringstillatelse

Produkter med markedsføringstillatelse

Det er gitt markedsføringstillatelse for to preparater med virkestoffet ipidakrin (ATC-kode N06DA05):

- Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm 20 mg tabletter
- Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm 5 mg/ml og 15 mg/ml injeksjonsvæske

Disse har fått markedsføringstillatelse etter søknad i desentralisert prosedyre (DCP) i henhold til artikkel 10(1) i direktiv 2001/83/EF, dvs. søknad som generikum. Østerrike var utrederland for denne prosedyren, og Norge var et av flere berørte land. Preparatene er sammenlignet med de europeiske referansepreparatene (ERP) fra Latvia med samme virkestoff, Neiromidin 20 mg tabletter fra AS Olainfarm, godkjent 05.11.1997 og Neiromidin 5 mg/ml og 15 mg/ml injeksjonsvæske fra AS Olainfarm, godkjent 07.11.2003. Neiromidin ble godkjent og gitt markedsføringstillatelse i henhold til Artikkel 10a, Direktiv 2001/83/EF, bibliografisk søknad basert på veletablert bruk.

Søknad om markedsføringstillatelse for Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm tabletter og injeksjonsvæske fikk positivt utfall i DCP den 25.09.2024. I henhold til EØS-avtalen og forskrift om legemidler til mennesker (legemiddelforskriften), §4-3. *Vedtak om godkjenning av legemidlet*¹, skal DMP utstede likelydende markedsføringstillatelse. Det ble utstedt markedsføringstillatelse i Norge den 11.12.2024.

¹ Forskrift om legemidler av 18.desember 2009 nr. 1839

² Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. av 2.juni 2022 nr.977

Fullstendig indikasjonsordlyd

Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm 20 mg tabletter er indisert hos voksne til symptomatisk behandling av:

- sykdommer i det perifere nervesystemet (nevritt, polynevritt, polyneuropati, polyradikuloneuropati, myasthenia gravis og myastent syndrom for ulike etiologier).
- bulbærparalyse og -parese.
- organiske CNS-lesjoner med bevegelsesforstyrrelser i rekonvalesensperioden.
- demyelinerende sykdommer som del av en kompleks behandling.
- hukommelsesforstyrrelser inkludert Alzheimers demens.
- intestinal atoni.

Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm 5 mg/ml og 15 mg/ml injeksjonsvæske er indisert hos voksne til symptomatisk behandling av:

- Sykdommer i det perifere nervesystemet (nevritt, polynevritt, polyneuropati, polyradikuloneuropati, myasthenia gravis og myastent syndrom for ulike etiologier).
- Bulbærparalyse og -parese.
- Organiske CNS-lesjoner med bevegelsesforstyrrelser i rekonvalesensperioden.

Kort om virkemåte

Ipidakrin er en reversibel hemmer av enzymet kolinesterease som øker stimuleringen av postsynaptiske kolinerge reseptorer gjennom akkumulering av nevrotransmitteren acetylkinolin. I tillegg forsterker ipidakrin effekten av adrenalin, serotonin, histamin og oksytocin på glatt muskulatur.

Forsiktighetsregler

I 4.2. i preparatomtalen for Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm tabletter og injeksjonsoppløsning er det spesifisert at «*Behandlingen må forskrives og overvåkes av en lege som er spesialist i nevrologi.*» og at «*Forsiktighet tilrådes ved forskrivning av daglige doser over 80 mg, på grunn av mangelen på data vedrørende hepatisk sikkerhet, særlig ved høyere doser.*».

For symptomatisk behandling av hukommelsesforstyrrelser, inkludert Alzheimers demens spesifikt er det ført opp at «*Behandlingen skal forskrives og overvåkes av en lege som er spesialist i diagnostisering og behandling av hukommelsesforstyrrelser, inkludert Alzheimers demens.*» og at «*Behandling med Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm skal bare startes hvis en omsorgsgiver er til stede, som regelmessig overvåker legemiddelinntaket for pasienten. Den kliniske nytten av Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm skal revurderes regelmessig. Seponering skal vurderes når det ikke lenger er bevis for en terapeutisk effekt. Individuell respons på Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm kan ikke forutsies.*».

Angående eldre pasienter er det spesifisert at «*Det er begrensede data om farmakokinetikken til ipidakrin hos eldre pasienter. Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm skal brukes med forsiktighet hos eldre pasienter.*».

I 4.4. i preparatomtalen for begge administrasjonsformer er det inkludert et varsel om manglende sikkerhetsdata for doser over 80 mg og en anbefaling om overvåking av leverfunksjonen: «*Ipidakrin er en modifikasjon av virkestoffet takrin. Takrin er kjent for høy forekomst av økt aminotransferase og levertoksisitet hos pasienter. På grunn av begrensede data er hepatotoksisiteten til ipidakrin uviss, særlig ved doser over 80 mg. Overvåking av leverfunksjon anbefales. Ipidacrine hydrochloride Md-*

Direktoratet for medisinske produkter

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo

post@dmp.no dmp.no

Brev stiles til DMP. Vennligst oppgi vår referanse.

Pharm skal forskrives med varsomhet til pasienter med nåværende evidens for eller historikk med unormal leverfunksjon, indikert av betydelige unormalheter i serumtransaminase (ALAT/SGPT; ASAT/SGOT), bilirubin og gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT)-nivåer (se pkt. 4.2)."

Bakgrunn for innføring av utleveringsbestemmelse

En utleveringsbestemmelse kan innføres per ATC-gruppe eller virkestoff, legemiddelform og styrke. Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm 5 mg/ml og 15 mg/ml injeksjonsvæske og Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm 20 mg tabletter er p.t. de eneste preparatene med virkestoffet ipidakrin som har markedsføringstillatelse i Norge.

Godkjenning av Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm injeksjonsvæske og tabletter er basert på en open-label, randomisert, enkeltdose-bioekvivalensstudie versus originalproduktet Neiromidin.

Klinisk dokumentasjon av effekt og sikkerhet vurderes som svært begrenset for de ulike indikasjonene.³ Dette medfører usikkerhet knyttet til karakterisering av sikkerhetsprofilen og vurdering av nytte-risikobalansen.⁴

Ipidakrin er et derivat av takrin, som ble godkjent i 1993 til behandling av Alzheimer i USA under navnet Cognex. Takrin er kjent for høy forekomst av økt aminotransferase og levertoksisitet hos pasienter (preparatomtalen 4.4). I 2013 ble godkjenningen av takrin trukket i USA pga. virkestoffets levertoksiske potensiale.^{5,6} På grunn av begrenset klinisk data er hepatotoksisiteten til ipidakrin uavklart, særlig ved høye doser (> 80 mg/døgn) (preparatomtalen 4.4).

Det følger av legemiddelforskriften § 7-4 første ledd bokstav a at det i avgjørelsen av om et legemiddel skal ha utleveringsbestemmelse tas særlig hensyn til legemidlets farmasøytiske eller medisinske egenskaper, om legemidlet er nytt, eller av hensyn til folkehelse bør være forbeholdt behandlinger som bare kan foretas i sykehusmiljø. Videre følger det av legemiddelforskriften § 7-4 bokstav c at det i avgjørelsen av om et legemiddel skal ha begrenset utlevering også ved legemidler beregnet på polikliniske pasienter legges vekt på om kontroll av virkning og bivirkninger krever medvirkning av spesialist både ved behandlingsstart og videre under behandling. Ipidakrin har ikke tidligere vært godkjent eller markedsført i Norge. På bakgrunn av at ipidakrin er et derivat av et virkestoff (takrin) med kjent høy levertoksisitet og at levertoksisiteten til ipidakrin er uavklart iht. preparatomtalen punkt 4.4 anbefales overvåking av leverfunksjon. I tillegg skal Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm forskrives med varsomhet til pasienter med evidens for eller historikk med unormal leverfunksjon (preparatomtalen 4.4).

Det må tas særlig hensyn til at Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm er indisert for behandling av svært sårbare pasientgrupper, som pasienter med Alzheimer demens eller myasthenia gravis, med høye doser (60-80 mg/døgn og opptil 200 mg/døgn) over til dels lengre perioder (opptil ett år). Disse pasientene har behov for individuell dosejustering. Behandlingsvarighet og den kliniske nytten av behandlingen med ipidakrin må revurderes regelmessig, inkludert vurdering av seponering ved

³ CMDh. (2024). Public Assessment Report. <https://mri.cts-mrp.eu/portal/details?productnumber=AT/H/1381/001>

⁴ CMDh. (2024). Minutes for the meeting on 15-16 October 2024.

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2024_10_CMDh_minutes.pdf

⁵ Federal Register Volume 78, Number 139 (Friday, July 19, 2013)

⁶ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. (2020, 15. januar). Tacrine.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547868/>

manglende bevis for terapeutisk effekt (preparatomtalen 4.2). Kliniske data på effekt av behandling med ipidakrin er ikke dokumentert i preparatomtalen punkt 5.1, verken for originalproduktet Neiromidin eller Ipidacrine hydrochloride Md-Pharm.

Oppstart og videreføring av ipidakrin-behandling

Ipidakrin er indisert for behandling av komplekse nevrologiske tilstander og DMP vurderer det påkrevd at behandling med ipidakrin forskrives og følges opp av spesialist i nevrologi i samsvar med preparatomtalen. Dette gjøres for på best mulig måte kunne sikre kontroll av bivirkninger inkludert tett overvåking av pasientens leverfunksjon, regelmessig revurdere virkning og klinisk nytte av behandlingen, samt tidligst mulig seponere legemiddelet ved manglende effekt eller uakseptable bivirkninger. DMP vurderer at dette krever oppstart og oppfølging i et sykehusmiljø og må ivaretas av nevrologer tilknyttet et sykehus.

Ipidakrin i form av injeksjonsvæske skal hovedsakelig anvendes ved behandlingsstart og administreres intramuskulært 1-2 ganger daglig. DMP vurderer at administrasjon av ipidakrin injeksjonsvæske bare bør utføres i et sykehusmiljø.

Forslag til innført utleveringsbestemmelse

Formkrav til utleveringsbestemmelse

Utleveringsbestemmelser håndheves av apotek. Bestemmelsen må formuleres slik at den alltid kan kontrolleres og håndteres av apotekpersonalet.

Anbefaling

DMP anbefaler at det knyttes følgende utleveringsbestemmelse til ipidakrin (ATC-kode: N06DA05):

Perorale formuleringer (tabletter):

«Skal kun utleveres etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i nevrologi. Legen må bekrefte på resepten at pasientens leverfunksjon er under overvåking. Resepter er kun gyldig i 7 dager etter utstedelse.»

Parenterale formuleringer (injeksjonsløsning, alle styrker):

«Skal kun utleveres etter rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i nevrologi.»

Bestemmelsen ivaretar at forskrivning av ipidakrin skjer av leger med egnet kompetanse i samsvar med preparatomtalen. Den sikrer at oppstart og oppfølging av behandling skjer på sykehus for å ivareta overvåking av leververdier da preparatets uavklarte påvirkning på leverfunksjon og mulige levertoksisitet er av bekymring. Samtidig er den konkret nok til å kunne kontrolleres fra apotekenes side og sikre at intramuskulære injeksjoner kun utføres på sykehus.

Høringsfrist

Høringsfrist er satt til: 25. mars 2025.

Høringsinnspillene sendes Direktoratet for medisinske produkter. Vi ønsker fortrinnsvis å motta høringsinnspillene elektronisk til post@dmp.no. Vis til saksnummer 24/25987.

Høringsnotat ligger også på nettsiden: <https://www.dmp.no/om-oss/horinger>.