

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Romania	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4 Târgu-Mureş 540390 România	METADON BIOEEL	methadone	5 mg	Compressa	Uso orale
Romania	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4 Târgu-Mureş 540390 România	METADON BIOEEL	methadone	20 mg	Compressa	Uso orale
Spagna	LABORATORIO Dr. ESTEVE, S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 08041 Barcelona Spain	METASEDIN 5 mg comprimidos	methadone hydrochloride	5 mg	Compressa	Uso orale
Svezia	Abcur AB Box 1452 251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	5 mg	Compressa	Uso orale
Svezia	Abcur AB Box 1452 251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	20 mg	Compressa	Uso orale

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali a base di metadone per uso orale contenenti povidone

Il metadone è un oppioide sintetico, utilizzato nel trattamento del dolore da moderato a severo e anche come terapia di mantenimento/sostituzione nella gestione della dipendenza da oppioidi. Il trattamento con metadone deve essere somministrato nel contesto di un programma di riabilitazione più ampio, la terapia sostitutiva (*Opioid Substitution Therapy, OST*).

Il 2 aprile 2014, l'agenzia norvegese per i medicinali (NOMA) ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE, riguardante i medicinali a base di metadone per uso orale contenenti povidone, chiedendo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di riesaminare il rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali a base di metadone contenenti polivinilpirrolidone (noto più comunemente come povidone o PVP) autorizzati nell'UE e di formulare una raccomandazione per il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMD(h)), in merito alle eventuali misure necessarie per garantirne l'uso sicuro ed efficace e all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per questi medicinali. Il riesame dei medicinali a base di metadone per uso orale contenenti povidone è stato avviato il 10 aprile 2014, ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE. Ha fatto seguito alla decisione della NOMA di sospendere l'unica soluzione orale a base di metadone contenente povidone presente sul mercato nazionale, sulla base di segnalazioni di eventi avversi gravi in ex o attuali tossicodipendenti in Norvegia.

Il povidone è un eccipiente disponibile in svariate dimensioni molecolari, da K12 (basso peso molecolare (pm), pm medio ~ 2 000) a K90 (alto pm, pm medio 1 100 000). È utilizzato prevalentemente nelle soluzioni orali (K90) come agente per aumentare la viscosità, o come legante (ad esempio, K25, K30) nelle compresse.

L'efficacia del metadone nella terapia sostitutiva è stata riconosciuta in questa procedura di deferimento. L'efficacia generale del trattamento di mantenimento con metadone è accertata nella letteratura ed è stata oggetto di riesame in diversi articoli. La terapia di mantenimento con metadone a dose flessibile è più efficace dal punto di vista clinico, rispetto all'assenza di terapia farmacologica, negli utilizzatori di oppioidi che sviluppano dipendenza.

Soluzione orale a base di metadone contenente povidone ad alto peso molecolare (K90)

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati di sicurezza disponibili, in particolare riguardo ai rischi associati all'uso improprio mediante iniezione dei medicinali a base di metadone per uso orale contenenti povidone. Il riesame ha tenuto conto di 15 casi di reazioni avverse gravi segnalate in Norvegia. Tali casi riguardavano ex o attuali consumatori di droghe iniettabili, di età compresa tra 24 e 53 anni. Sono stati segnalati quattordici (14) casi d'insufficienza renale. In tutti i casi, la colorazione dei campioni biologici corrobora la conclusione secondo cui il povidone si accumula negli organi interessati. Sono state presentate sei biopsie renali e tutte hanno evidenziato depositi di povidone nell'area tubulo-interstiziale. Per gli altri otto casi mancavano le biopsie renali; tuttavia, depositi di povidone erano stati rilevati nelle biopsie di altri tessuti. Per cinque pazienti erano state segnalate distruzione ossea e/o affezione del midollo osseo (inclusa anemia) e i reperti biotipici dimostravano un accumulo di povidone nel midollo osseo. Per uno dei cinque pazienti, la biopsia del midollo osseo evidenziava circa il 90% d'infiltrazione istiocitaria caratteristica per il deposito di povidone e solo circa il 5% di midollo osseo disponibile per l'eritropoiesi. Fratture patologiche sono state osservate in due dei cinque pazienti, con depositi di povidone anche nel tessuto osseo.

Il PRAC ha osservato che tutti questi 15 casi riferivano "uso improprio intenzionale del farmaco", "deposito di prodotto" e "farmaco somministrato per via inappropriata" e che erano stati valutati dal centro regionale di farmacovigilanza in Norvegia come possibilmente o probabilmente correlati all'iniezione di povidone. La maggior parte dei pazienti era attualmente o era stata in precedenza inclusa in programmi di OST. Per 12 dei 15 pazienti erano disponibili prove di prescrizione o utilizzo di metadone (campione di urine o dichiarazione del paziente). Per gli altri tre pazienti non erano disponibili informazioni al riguardo. In nove casi erano stati specificati precedenti di abuso di sostanze per iniezione e in otto di questi nove casi erano stati riferiti precedenti d'iniezione di metadone destinato all'uso orale.

Secondo quanto suggerito dai dati disponibili nella letteratura scientifica, un'associazione tra depositi di povidone e compromissione della funzione renale non è stata ben stabilita. Tuttavia, il rapporto causale tra depositi di povidone e insufficienza del midollo osseo e frattura scheletrica è stato ragionevolmente dimostrato e il meccanismo della fisiopatologia sembra essere correlato alla competizione spaziale tra i depositi e il midollo osseo (Kepes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

La distribuzione e l'eliminazione del povidone somministrato per via endovenosa sono state oggetto di accurate indagini, mentre studi con l'utilizzo di povidone radiomarcato di diverso peso molecolare hanno dimostrato che la clearance dei polimeri dopo somministrazione endovenosa dipende dal peso molecolare. Dopo somministrazione parenterale, è fatto in generale accettato che il povidone a basso peso molecolare ($pm < 25\ 000$) sia facilmente escreto per via renale: il glomerulo è in grado di provvedere all'escrezione di tutto il povidone di pm pari a 40 000 o inferiore entro alcuni giorni; il glomerulo normale di soggetti umani sani è relativamente impermeabile al povidone di $pm > 70\ 000$ (mentre nei soggetti nefropatici la permeabilità per le molecole più grandi risultava aumentata); il sistema reticoloendoteliale (SRE) trattiene le molecole di $pm > 110\ 000$ (Ravin *et al.* 1952; Hulme and Hardwicke 1968). Pertanto, il povidone ad alto peso molecolare si accumula se iniettato per via endovenosa e depositi di povidone in organi e tessuti (in particolare, midollo osseo e tessuto osseo) sono stati segnalati in letteratura dopo una somministrazione endovenosa sostanziale, provocando la "malattia da deposito di povidone" (Kepes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

Nel contesto del riesame dei medicinali a base di metadone contenenti povidone, il PRAC ha osservato che il povidone ad alto peso molecolare era presente solo in una soluzione orale di metadone, somministrata a una dose di 2 mg/ml (contenente 11,7 mg/ml di povidone ad alto peso molecolare, K90). Nel caso in cui questa soluzione orale venga ripetutamente iniettata, il povidone verrebbe trattenuto in maniera permanente e si accumulerebbe all'interno di organi e tessuti, provocando gravi danni potenziali. È stato altresì notato che l'uso improprio per iniezione di prodotti a base di metadone è un rischio intrinseco nella popolazione target, con prove che dimostrano una percentuale d'iniezione di metadone per uso orale tra i consumatori di droghe iniettabili compresa tra il 5,0% e il 79,5% (Winstock *et al.* 2010, Guichard *et al.* 2003, Waldvogel *et al.* 2005, Judson G *et al.* 2010 e Vlahov D *et al.* 2007), ritenendo altresì probabile una sottosegnalazione.

Sebbene la marca di metadone non possa essere confermata con certezza, sulla base della disponibilità del prodotto e del modello di utilizzo nella Norvegia occidentale, si sospetta che le reazioni avverse gravi osservate (ad esempio, anemia e malattie del midollo osseo) siano state causate dal deposito di povidone in tossicodipendenti che avevano utilizzato impropriamente soluzioni orali a base di metadone contenenti povidone K90.

L'inserimento del povidone K90 nelle soluzioni orali a base di metadone era inizialmente destinato ad aumentare la viscosità e a ridurre il rischio d'uso improprio per iniezione. Tuttavia, i dati disponibili non dimostrano l'efficacia del povidone nella mitigazione di questo rischio. Le informazioni sul prodotto di questa soluzione orale a base di metadone contengono già la chiara raccomandazione di non iniettare la

soluzione. Sono state prese in considerazione avvertenze supplementari sull'etichetta, ma un'informazione diretta ai pazienti è impegnativa e, secondo gli esperti, è improbabile che tali misure minimizzino ulteriormente il rischio d'iniezione. È stata discussa anche la possibilità di somministrazione di ogni dose sotto supervisione, ma ciò sarebbe difficile da incorporare in modo coerente nella pratica della OST giornaliera e porterebbe a gravi situazioni di non-compliance. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che misure di minimizzazione del rischio aggiuntive non fossero in grado di mitigare il rischio noto di uso improprio da parte della popolazione target e il danno grave potenziale associato, causato dall'iniezione di povidone ad alto peso molecolare (K90).

Considerate le gravi reazioni avverse segnalate, incluse affezione del midollo osseo (ad esempio, anemia) e fratture patologiche, nonché il potenziale accumulo di povidone ad alto pm in caso d'iniezione, oltre alla riconosciuta difficoltà di mitigare adeguatamente il ben noto rischio di uso improprio nella popolazione target, il PRAC ha concluso che i benefici non superano più i rischi per la soluzione orale a base di metadone contenente povidone K90. Pertanto, il PRAC raccomanda la sospensione di questo medicinale. Per revocare la sospensione, questo medicinale deve essere adeguatamente riformulato, tenendo conto del suo potenziale uso improprio.

Compresse di metadone contenenti povidone a basso pm (K25 o K30)

Altri medicinali a base di metadone contenenti povidone interessati dal riesame sono le compresse, con povidone di peso molecolare più basso (ad esempio, K25, K30, anche in quantità inferiore), noto per essere escreto per via renale e quindi prevedibilmente non trattenuto nell'organismo. Questi medicinali non sono quindi associati al potenziale danno delle soluzioni orali contenenti povidone ad alto pm.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di questi medicinali è favorevole, a condizione che nelle informazioni sul prodotto vengano introdotte modifiche per armonizzare e ribadire il messaggio che le compresse sono destinate esclusivamente alla somministrazione orale e non devono essere iniettate.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE per i medicinali a base di metadone per uso orale contenenti povidone;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili derivati dalla letteratura pubblicata, da studi preclinici e clinici e dall'esperienza post-immissione in commercio sulla sicurezza dei medicinali a base di metadone per uso orale contenenti povidone, le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nel corso di spiegazioni verbali, l'esito della riunione del gruppo consultivo di esperti ad hoc, nonché i documenti presentati dalle parti interessate, in particolare riguardo ai rischi associati all'uso improprio dei medicinali per iniezione, che rappresenta un rischio ben noto nella popolazione target;
- il PRAC ha preso in esame i casi segnalati, inclusi i casi con esito fatale, in ex o attuali consumatori di droghe iniettabili e ha notato le reazioni avverse gravi, la cui natura (inclusi gli effetti avversi sul midollo osseo e le fratture patologiche) era coerente con l'accumulo di povidone e ha rilevato altresì che nelle biopsie erano stati osservati depositi di povidone in organi e tessuti. Nella maggior parte dei casi, è possibile confermare la prescrizione o l'utilizzo di metadone, mentre alcuni di essi hanno ammesso anche l'iniezione di metadone orale;
- il PRAC è del parere che i dati preclinici e clinici disponibili forniscano prove della probabilità che il povidone ad alto peso molecolare (>110 000), se iniettato, sia trattenuto in modo permanente

nell'organismo, in particolare nel midollo osseo e nel tessuto osseo. Ciò porta alla "malattia da deposito di povidone", che può causare danni gravi. Esistono prove del fatto che il povidone a più basso peso molecolare (< 25 000) viene facilmente escreto, ma che il povidone a più alto pm (> 110 000) non viene escreto o (> 70 000) viene escreto solo parzialmente.

Soluzione orale a base di metadone contenente povidone ad alto peso molecolare (K90)

- Il PRAC ha osservato che il povidone ad alto peso molecolare era presente solo in una soluzione orale di metadone, somministrata a una dose di 2 mg/ml, contenente povidone K90 con peso molecolare medio di 1 100 000. Il povidone ad alto pm (>110 000) non viene escreto dal rene e, pertanto, viene trattenuto nell'organismo se iniettato ripetutamente e può provocare danni gravi.
- Il PRAC ha osservato che il rischio di uso improprio per iniezione di medicinali a base di metadone per uso orale è ben noto nella popolazione target, come evidenziato in letteratura.
- Il PRAC ha ritenuto che all'uso improprio di soluzioni orali a base di metadone contenenti povidone ad alto peso molecolare K90 fosse verosimilmente associato un potenziale danno.
- Il PRAC ha ritenuto che le misure di minimizzazione del rischio proposte per aggiornare le informazioni sul prodotto non fossero in grado di mitigare il rischio noto di uso improprio da parte della popolazione target e il danno grave potenziale associato, causato dall'iniezione di povidone ad alto peso molecolare (K90).
- Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha concluso che, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il rapporto rischi/benefici delle soluzioni orali a base di metadone contenenti povidone K90 non è favorevole.
- Il PRAC ha preso in considerazione la risposta commisurata all'evidenza di danno.

Di conseguenza, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 107 *undecies*, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la soluzione orale di metadone contenente povidone ad alto peso molecolare (K90).

Per la revoca della sospensione, le autorità nazionali competenti degli Stati membri dovranno verificare l'adempimento delle condizioni seguenti da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono riformulare adeguatamente il medicinale, tenendo conto del suo potenziale uso improprio.

Compresse di metadone contenenti povidone a basso pm (K25 o K30)

- Il PRAC ha ritenuto che, se il povidone a basso peso molecolare contenuto nelle compresse di metadone (K25 o K30) dovesse essere iniettato, esso verrebbe prevedibilmente escreto senza difficoltà e non si accumulerebbe; pertanto, non è stato associato al potenziale danno delle soluzioni orali contenenti povidone ad alto pm.
- Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di questi medicinali è favorevole, a condizione che nelle informazioni sul prodotto vengano introdotte modifiche per armonizzare e ribadire il messaggio che le compresse sono destinate esclusivamente alla somministrazione orale e non devono essere iniettate.

Di conseguenza, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 107 *undecies*, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le compresse di metadone contenenti povidone a basso peso molecolare (K25 o K30).

Accordo del CMD(h)

Il CMD(h), vista la raccomandazione del PRAC del 23 luglio 2014 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto un accordo sulla sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la soluzione orale di metadone contenente povidone ad alto peso molecolare (K90). La condizione per la revoca della sospensione di tali autorizzazioni all'immissione in commercio è descritta nell'allegato IV.

Il CMD(h) ha inoltre raggiunto un accordo sulla variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le compresse di metadone contenenti povidone a basso peso molecolare (K25 o K30), per le quali le modifiche da inserire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo sono riportate nell'allegato III.

La tempistica per l'attuazione dell'accordo è riportata nell'allegato V.