

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele pe bază de metadonă cu administrare orală care conțin povidonă

Metadona este un opiaceu sintetic. Metadona se utilizează în tratamentul durerii moderate până la severe, precum și ca tratament de întreținere/substituție în abordarea clinică a dependenței de opiacee. Tratamentul cu metadonă trebuie administrat în contextul unui program de reabilitare mai amplu, tratamentul de substituție pentru opiacee (TSO).

La 2 aprilie 2014, agenția norvegiană pentru medicamente, NOMA, a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE privind medicamentele care conțin metadonă cu administrare orală, solicitând PRAC să evalueze raportul beneficiu-risc pentru toate medicamentele pe bază de metadonă cu administrare orală care conțin polivinilpirolidonă (numită mai frecvent povidonă sau PVP) autorizate în UE și să formuleze o recomandare pentru Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh) cu privire la orice măsură necesară pentru a se asigura utilizarea sigură și eficace și dacă autorizațiile de punere pe piață pentru aceste produse trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase. Evaluarea medicamentelor pe bază de metadonă cu administrare orală care conțin povidonă a fost inițiată la 10 aprilie 2014 în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE. Aceasta a urmat deciziei NOMA de a suspenda singura soluție orală care conținea metadonă și povidonă existentă pe piața națională, pe baza raportărilor evenimentelor adverse grave la foști sau actuali dependenți de droguri din Norvegia.

Povidona este un excipient disponibil într-o gamă variată de dimensiuni moleculare, de la K12 [masă moleculară (Mm) mică, Mm medie ~ 2 000] până la K90 (Mm mare, Mm medie 1 100 000). Se utilizează în principal în soluții orale (K90), ca agent de creștere a vâscozității, sau în comprimate (de exemplu, K25, K30), ca agent de legare.

Eficacitatea metadonei în TSO a fost recunoscută în această procedură de sesizare. Eficacitatea generală a tratamentului de întreținere cu metadonă este stabilită în literatura de specialitate și a fost evaluată în mai multe articole. Terapia de întreținere cu metadonă cu doză variabilă este mai eficace din punct de vedere clinic decât terapia fără medicamente la utilizatorii dependenți de opiacee.

Soluție orală de metadonă care conține povidonă cu masă moleculară mare (K90)

PRAC a evaluat toate datele de siguranță disponibile, în special cele referitoare la riscurile asociate cu utilizarea incorectă, prin injectare, a produselor pe bază de metadonă cu administrare orală care conțin povidonă. Evaluarea a ținut cont de cele 15 cazuri de reacții adverse grave raportate în Norvegia. Cazurile priveau foști sau actuali dependenți de droguri prin injectare, cu vârste cuprinse între 24 și 53 de ani. Au fost raportate 14 cazuri de insuficiență renală. În toate cazurile, colorarea probelor biologice susține concluzia că povidona s-a acumulat în organele afectate. Au fost prezentate șase biopsii renale și toate au demonstrat depozite de povidonă în zona tubulo-interstițială. Pentru celelalte opt cazuri au lipsit biopsiile renale, însă au fost detectate depozite de povidonă la biopsiile din alte țesuturi. La cinci pacienți au fost raportate distrucție osoasă și/sau afectarea măduvei osoase (inclusiv anemie), iar rezultatele biopsiilor au demonstrat acumularea povidonei în măduva osoasă. Pentru unul din cei cinci pacienți, biopsia măduvei osoase a demonstrat un infiltrat histiocitar de aproximativ 90 % caracteristic acumulării de povidonă și numai aproximativ 5 % din măduva osoasă disponibilă pentru eritropoieză. La doi din cei cinci pacienți au fost observate fracturi patologice cu acumulare de povidonă tot în țesutul osos.

PRAC a remarcat că toate cele 15 cazuri au raportat „utilizare incorectă intenționată a medicamentului”, „acumulare de produs” și „medicament administrat pe cale inadecvată”, iar centrul de farmacovigilență regional din Norvegia le-a considerat ca fiind posibil sau probabil asociate cu injectarea povidonei. Majoritatea pacienților erau sau fuseseră incluși în programe TSO. Pentru 12 din cei 15 pacienți au fost disponibile dovezi că li se prescrieseră sau că folosiseră metadonă (probe de urină sau declarația pacientului). Aceste informații au lipsit pentru ceilalți trei pacienți. În nouă cazuri se specificase existența antecedentelor de abuz de droguri cu substanțe care au fost injectate, iar în opt din aceste nouă cazuri fuseseră raportate antecedente de injectare a metadonei destinate administrării orale.

Datele disponibile din literatura științifică de specialitate sugerează că o asociere între acumulările de povidonă și insuficiența renală nu a fost bine stabilită. Cauzalitatea dintre acumulările de povidonă și afectarea măduvei osoase și fracturile ale scheletului a fost însă demonstrată acceptabil, iar mecanismul patofiziologic pare a fi asociat cu concurența spațială a depozitelor și măduvei osoase (Kepes *et al* 1993; Kuo *et al* 1997; Dunn *et al* 1998; Huang *et al* 2012).

Distribuția și eliminarea povidonei când este administrată intravenos a fost bine investigată, iar studiile care au utilizat povidonă cu diferite mase moleculare marcată radioactiv au demonstrat dependența de masa moleculară a clearance-ului polimerilor după administrarea intravenoasă. Este general acceptat faptul că, după administrarea parenterală, povidona cu masă moleculară mică ($M_m < 25\ 000$) este eliminată rapid pe cale renală: glomerulul poate elimina în câteva zile toată cantitatea de povidonă cu $M_m 40\ 000$ sau mai mică; glomerulul normal al subiecților umani sănătoși este relativ impermeabil la povidona cu $M_m > 70\ 000$ (în timp ce la persoanele cu boală nefrotică permeabilitatea pentru moleculele mai mari a fost crescută); sistemul reticuloendotelial (RES) reține moleculele cu $M_m > 110\ 000$ (Ravin *et al.* 1952; Hulme și Hardwicke 1968). Prin urmare, povidona cu masă moleculară mare se acumulează dacă este injectată intravenos și, în literatura de specialitate, au fost raportate depuneri de povidonă în organe și țesuturi (în special măduva osoasă și țesutul osos) după administrarea intravenoasă semnificativă, care au dus la „boala de stocare a povidonei” (Kepes *et al.* 1993; Kuo *et al.* 1997; Dunn *et al.* 1998; Huang *et al.* 2012).

În contextul evaluării produselor pe bază de metadonă care conțin povidonă, PRAC a remarcat că povidona cu masă moleculară mare a fost prezentă numai într-una din soluțiile orale de metadonă dozată la 2 mg/ml (care conținea 11,7 mg/ml povidonă cu masă moleculară mare, K90). Dacă această soluție orală ar fi injectată în mod repetat, povidona ar fi reținută permanent și s-ar acumula în organe și țesuturi, ducând la efecte dăunătoare potențial grave. De asemenea, s-a remarcat faptul că utilizarea incorectă prin injectare a metadonei reprezintă un risc inerent la populația țintă, cu dovezi care demonstrează că incidența injectării de metadonă pentru administrare orală în rândul utilizatorilor de droguri injectabile variază între 5,0 % și 79,5 % (Winstock *et al.* 2010, Guichard *et al.* 2003, Waldvogel *et al* 2005, Judson G *et al.* 2010 și Vlahov D *et al.* 2007) și s-a considerat că e posibil ca raportarea să fie insuficientă.

Deși tipul de metadonă nu poate fi confirmat cu certitudine, ținând cont de disponibilitatea produsului și de tiparul de utilizare în Norvegia de Vest s-a suspectat că reacțiile adverse grave observate (de exemplu, anemie și afectarea măduvei osoase) au fost cauzate de acumulările de povidonă la dependenții de droguri care au utilizat incorect soluțiile orale de metadonă care conțin povidonă K90.

Inițial, includerea povidonei K90 în soluțiile orale de metadonă a avut ca scop creșterea vâscozității și reducerea riscului de utilizare incorectă prin injectare. Datele disponibile nu demonstrează însă eficacitatea povidonei în reducerea acestui risc. Informațiile referitoare la produs pentru această soluție orală de metadonă conțin deja recomandări clare privind faptul că produsul nu trebuie injectat. Au fost avute în vedere avertizări suplimentare pe etichetă, însă informarea directă a pacienților necesită eforturi mari și, potrivit experților, este puțin probabil ca aceste măsuri să reducă mai mult riscul de injectare. De asemenea, a fost dezbătută administrarea sub supraveghere a fiecărei doze, însă acest

lucru ar fi dificil de introdus în mod constant în practica zilnică TSO și ar duce la scăderea gravă a complianței. Prin urmare, PRAC a considerat că măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor nu au putut reduce riscul cunoscut de utilizare incorectă de către populația țintă vizată și efectele dăunătoare potențiale grave asociate cauzate de injectarea povidonei cu masă moleculară mare (K90).

Având în vedere reacțiile adverse grave raportate, inclusiv afectarea măduvei osoase (de exemplu, anemie) și fracturile patologice, precum și potențialul de acumulare al povidonei cu masă moleculară mare atunci când este injectată, pe lângă dificultatea recunoscută de reducere a riscului bine cunoscut de utilizare incorectă la populația țintă, PRAC a concluzionat că beneficiile nu mai depășesc riscurile pentru soluția orală de metadonă care conține povidonă K90. Prin urmare, PRAC recomandă suspendarea acestui produs. Pentru ridicarea suspendării, acest produs trebuie reformulat în mod corespunzător ținând cont de potențialul său de utilizare incorectă.

Comprimate de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mică (K25 sau K30)

Celelalte produse pe bază de metadonă care conțin povidonă vizate de această evaluare sunt comprimate și conțin povidonă cu masă moleculară mai mică (de exemplu, K25, K30, de asemenea în cantitate mai mică), despre care se știe că este eliminată pe cale renală și, prin urmare, nu se preconizează a fi reținută în organism. În consecință, aceste produse nu sunt asociate cu potențialul de efecte dăunătoare asociat soluțiilor orale care conțin povidonă cu masă moleculară mare.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru aceste produse este favorabil, cu condiția introducerii unor modificări în informațiile referitoare la produs, în vederea armonizării și întăririi mesajului conform căruia comprimatele sunt numai pentru administrare orală și nu trebuie injectate.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele pe bază de metadonă cu administrare orală care conțin povidonă;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile din literatura de specialitate publicată, studiile preclinice și clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață privind siguranța medicamentelor pe bază de metadonă cu administrare orală care conțin povidonă, răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în scris și în cursul explicațiilor verbale, rezultatul reuniunii ad-hoc a grupului consultativ de experți, precum și observațiile părților interesate, în special cu privire la riscurile asociate cu utilizarea incorectă a produselor prin injectare, care este un risc bine cunoscut la populația țintă;
- PRAC a analizat rapoartele de caz, inclusiv cazuri letale, la foști sau actuali consumatori de droguri injectabile, și a remarcat reacțiile adverse grave (inclusiv efectele adverse asupra măduvei osoase și fracturi patologice) a căror natură era în concordanță cu acumularea povidonei și, de asemenea, a remarcat că la biopsii au fost observate depuneri de povidonă în organe și țesuturi. În cele mai multe cazuri, prescrierea sau utilizarea metadonei poate fi confirmată, în timp ce unii utilizatori au admis și faptul că și-au injectat metadonă pentru administrare orală;
- PRAC a considerat că datele preclinice și clinice disponibile furnizează dovezi că, atunci când povidona cu masă moleculară mare (> 110 000) este injectată, este probabil să fie reținută permanent în organism, în special în măduva osoasă și în țesutul osos. Acest lucru duce la „boala de stocare a povidonei” care poate cauza efecte dăunătoare grave. Există dovezi că povidona cu

masă moleculară mai mică (< 25 000) este eliminată rapid, dar nu și povidona cu masă moleculară mai mare (> 110 000), sau că este eliminată doar parțial (> 70 000);

Soluție orală de metadonă care conține povidonă cu masă moleculară mare (K90)

- PRAC a remarcat că povidona cu masă moleculară mare era prezentă numai într-una din soluțiile orale de metadonă dozată la 2 mg/ml, care conține povidonă K90 cu o masă moleculară medie de 1 100 000. Povidona cu masă moleculară mare (> 110 000) nu va fi eliminată pe cale renală, prin urmare, va fi reținută în organism dacă este injectată în mod repetat și poate duce la efecte dăunătoare grave;
- PRAC a remarcat că riscul de utilizare incorectă prin injectare a produselor pe bază de metadonă cu administrare orală este bine cunoscut la populația țintă, fiind disponibile dovezi în acest sens în literatura de specialitate;
- PRAC a considerat că potențialul de efecte dăunătoare era probabil asociat cu utilizarea incorectă a soluțiilor orale de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mare, K90;
- PRAC a considerat că măsurile propuse de reducere la minimum a riscurilor pentru actualizarea informațiilor referitoare la produs nu au putut reduce riscul cunoscut de utilizare incorectă de către populația țintă vizată și efectele dăunătoare potențiale grave asociate cauzate de injectarea povidonei cu masă moleculară mare (K90);
- Pe baza datelor disponibile, PRAC a concluzionat că, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc pentru soluțiile orale de metadonă care conțin povidonă K90 nu este favorabil;
- PRAC a analizat răspunsul proporțional cu dovezile de nocivitate.

În consecință, prin respectarea dispozițiilor articolului 107j alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru soluțiile orale de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mare (K90).

Pentru ridicarea suspendării, autoritățile naționale competente ale statelor membre trebuie să verifice dacă deținătorul autorizației de punere pe piață îndeplinește următoarele condiții:

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să reformuleze în mod corespunzător produsul ținând cont de potențialul său de utilizare incorectă.

Comprimate de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mică (K25 sau K30)

- PRAC a considerat că în cazul în care povidona cu masă moleculară mică conținută în comprimatele de metadonă (K25 sau K30) ar fi injectată, se preconizează că va fi eliminată rapid și că nu se va acumula și, prin urmare, nu era asociată cu potențialul de efecte dăunătoare al soluțiilor orale care conțin povidonă cu masă moleculară mare.
- PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru aceste produse era favorabil, cu condiția introducerii unor modificări în informațiile referitoare la produs, în vederea armonizării și întăririi mesajului conform căruia comprimatele sunt destinate numai administrării orale și nu trebuie injectate.

În consecință, prin respectarea dispozițiilor articolului 107j alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru comprimatele de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mare (K25 sau K30).

Acordul CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 23 iulie 2014 în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a ajuns la un acord privind suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru soluțiile orale de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mare (K90). Condiția pentru ridicarea suspendării acestor autorizații de punere pe piață este prevăzută în Anexa IV.

De asemenea, CMDh a ajuns la un acord privind modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru comprimatele de metadonă care conțin povidonă cu masă moleculară mică (K25 sau K30) pentru care modificările ce urmează a fi introduse în Rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect sunt stabilite în Anexa III.

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului este prevăzut în Anexa V.