



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 juillet 2014
EMA/444346/2014

Le CMDh approuve la suspension des solutions orales de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé

Le Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) ¹ a approuvé par consensus la recommandation de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des solutions orales de méthadone (administration perorale) contenant de la povidone de poids moléculaire élevé. La suspension de ces produits demeurera en vigueur jusqu'à leur reformulation. En outre, le CMDh a accepté que les comprimés de méthadone contenant de la povidone de faible poids moléculaire ne soient pas retirés du marché, sous réserve de modifications des informations relatives au produit.

La méthadone est administrée dans le cadre de programmes de réadaptation visant à prévenir ou diminuer les symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés, tels que l'héroïne. Certaines formulations orales de méthadone contiennent également de la povidone, un excipient disponible dans plusieurs poids moléculaires différents. Bien que ces médicaments ne soient administrés que par voie orale, certains patients peuvent utiliser de manière inappropriée les formulations orales de méthadone en les injectant dans une veine. Une telle utilisation inappropriée par injection d'un médicament contenant de la povidone de poids moléculaire élevé (K90) peut conduire à un risque d'atteinte grave car la povidone ne peut être excrétée de l'organisme et s'accumule dans les cellules des organes vitaux.

L'innocuité des médicaments à base de méthadone administrés par voie orale a été examinée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), suite au signalement de cas d'événements indésirables graves chez des consommateurs ou anciens consommateurs de drogues en Norvège et a entraîné la suspension sur le marché norvégien des solutions orales de méthadone contenant de la povidone K90.

Le PRAC a étudié les données de sécurité disponibles sur les risques associés à l'administration inappropriée par injection des médicaments à base de méthadone contenant de la povidone, issues des études réalisées après la mise sur le marché, de la littérature publiée et des recommandations d'un groupe consultatif d'experts (incluant des pathologistes et des experts en toxicomanie). Le PRAC a conclu que les mesures de minimisation des risques ne pouvaient pas atténuer les risques liés à

¹ Le CMDh est un organe réglementaire des médicaments représentant les États membres de l'Union européenne (UE) .



l'administration inappropriée des solutions orales contenant de la povidone de poids moléculaire élevé et a, par conséquent, recommandé la suspension de ces produits. Ceux-ci devront être reformulés de manière appropriée avant d'être réintroduits sur le marché européen.

En ce qui concerne les comprimés de méthadone contenant de la povidone de faible poids moléculaire (par exemple, K25 et K30), les données disponibles indiquent que ce type de povidone est excrété de l'organisme et ne s'accumule pas dans les cellules, comme c'est le cas pour la povidone de poids moléculaire élevé. Par conséquent, ces produits demeureront sur le marché et des modifications seront apportées aux informations relatives au produit (résumé des caractéristiques du produit et notice) afin de renforcer le message selon lequel les comprimés doivent exclusivement être administrés par voie orale.

Étant donné que la recommandation du PRAC a été adoptée par consensus par le CMDh, elle sera mise en œuvre dans tous les États membres de l'UE où ces médicaments sont commercialisés, selon un calendrier d'application convenu.

Informations aux patients

- La méthadone est utilisée dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés (tels que l'héroïne). Des médicaments à base de méthadone à usage oral sont disponibles sous forme de solutions ou de comprimés et ne doivent être administrés que par voie perorale.
- Certaines solutions orales à base de méthadone contiennent un excipient, la povidone. La povidone est disponible dans différents poids moléculaires. En cas d'administration inappropriée par injection des solutions orales de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé (K90), au lieu d'une administration par voie orale, la povidone s'accumule dans les organes vitaux et peut conduire à un risque d'atteinte grave, voire mortelle.
- Étant donné le dommage potentiel susceptible de résulter d'une telle administration inappropriée (injection dans une veine), les solutions de méthadone contenant de la povidone K90 seront suspendues.
- Le traitement des patients recevant des solutions orales de méthadone contenant de la povidone K90 dans le cadre de programmes de réadaptation sera réorienté vers d'autres médicaments à base de méthadone ne présentant pas le risque d'une accumulation de la povidone dans les organes vitaux internes.
- Les comprimés de méthadone contenant de la povidone de faible poids moléculaire peuvent continuer à être utilisés mais il est rappelé aux patients que ces comprimés ne doivent être pris que par voie perorale. Le risque d'atteinte lié à la povidone de faible poids moléculaire (par ex. K25 et K30) est diminué car ce type de povidone est excrété par l'organisme et ne s'accumule pas dans les cellules, comme c'est le cas avec la povidone de poids moléculaire élevé.
- Les patients doivent consulter leur médecin ou un autre professionnel de la santé pour toutes questions.

Informations aux professionnels de la santé

- Certaines solutions orales à base de méthadone contiennent de la povidone de poids moléculaire élevé (K90), qui conduit à un risque d'atteinte grave en cas d'injection car la povidone est retenue dans l'organisme et peut endommager les tissus.
- Des cas de dépôts de povidone et des effets indésirables graves (par exemple : anémie et fractures pathologiques) ont été signalés chez des consommateurs de drogue par injection. La source de la

povidone n'a pas pu être confirmée mais il est probable qu'il s'agisse d'une solution orale à base de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé, suite à une administration inappropriée par injection.

- Étant donné qu'il n'a pas été possible de déterminer de mesure pour minimiser le risque potentiel lié aux solutions orales à base de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé, ces solutions seront suspendues. Elles devront être reformulées de manière adéquate avant d'être réintroduites sur le marché.
- Pendant la suspension de ces médicaments, les professionnels de la santé doivent administrer à leurs patients des médicaments de substitution à base de méthadone.
- Le risque d'atteinte est réduit par l'utilisation de povidone de faible poids moléculaire car cette dernière est censée être aisément excrétée et ne pas s'accumuler dans les cellules. Les comprimés de méthadone contenant de la povidone de faible poids moléculaire ne sont pas retirés du marché mais des modifications seront apportées aux informations relatives au produit afin de renforcer le message indiquant que ces médicaments sont uniquement destinés à une administration orale et ne peuvent être administrés d'une quelconque autre manière.

Les recommandations ci-dessus sont basées sur des données de sécurité disponibles sur les risques liés à l'administration inappropriée par injection des médicaments à base de méthadone contenant de la povidone. L'efficacité de la méthadone dans la TSO (thérapie de substitution aux opiacés) a été reconnue et n'a pas été remise en question dans le cadre de cet examen.

Plus d'informations sur le médicament

La méthadone est un opioïde de synthèse (une substance morphinomimétique). Les médicaments contenant de la méthadone sont utilisés dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés (tels que l'héroïne) ; la méthadone prévient ou diminue les symptômes liés au sevrage des dépendances aux opiacés. Le traitement à la méthadone doit être administré dans le cadre d'un programme de réadaptation plus large. La méthadone est également utilisée dans le traitement de la douleur aiguë.

Les médicaments à base de méthadone à usage oral sont disponibles sous forme de solutions ou de comprimés ; seuls les produits à base de méthadone à usage oral sont concernés par cet examen. La povidone est utilisée dans les solutions orales comme agent de suspension ou de dispersion, ou comme agent liant dans les comprimés. Différents types de povidone sont disponibles dans différents poids moléculaires (une mesure de la taille de la molécule). La povidone contenue dans les solutions à base de méthadone à usage oral est de poids moléculaire élevé (K90), alors que la povidone utilisée dans les comprimés de méthadone est de faible poids moléculaire (par ex. K25 ou K30).

Les médicaments à base de méthadone contenant de la povidone ont été autorisés dans le cadre des procédures nationales engagées dans plusieurs pays européens. Les solutions orales ont été autorisées au Danemark, en Finlande, à Malte, en Norvège, au Royaume-Uni et en Suède ; les comprimés oraux ont été autorisés au Danemark, en Espagne, en Finlande, en Hongrie, en Islande, en Norvège, en Roumanie et en Suède.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen des médicaments oraux à base de méthadone contenant de la povidone a démarré le 10 avril 2014 en vertu de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, également dénommée la

« procédure d'urgence de l'Union ». Il a suivi la décision de la NOMA, l'agence norvégienne du médicament, de suspendre la seule solution orale à base de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé présente sur le marché national, sur la base de notifications de graves événements indésirables chez les toxicomanes ou anciens toxicomanes en Norvège.

L'examen a été initialement réalisé par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). La recommandation du PRAC a été adressée au Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté une position finale. Le CMDh, organe représentant les États membres de l'UE, est chargé de garantir l'harmonisation des normes de sécurité des médicaments autorisés dans le cadre des procédures nationales des pays membres de l'UE.

Étant donné que le CMDh a adopté un accord par consensus, ce dernier sera mis en œuvre par les États membres ayant autorisé ces médicaments, selon un calendrier défini.

Contactez nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

E-mail : press@ema.europa.eu