

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros

Solução oral de metadona contendo povidona de elevado peso molecular (K90)

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Martindale Pharmaceuticals Ltd. Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Methadon "Martindale Pharma"	methadone	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Finlândia	Martindale Pharmaceuticals Ltd. Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Methadone Martindale Pharma	methadone hydrochloride	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Malta	Martindale Pharmaceuticals Ltd. Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Methadone Martindale Pharma Oral Solution 2mg/ml	methadone hydrochloride	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Noruega	Martindale Pharmaceuticals Ltd. Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Methadon Martindale Pharma	methadone hydrochloride	2 mg/ml	Solução oral	Via oral

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Martindale Pharmaceuticals Ltd. Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Methadone Martindale Pharma	methadone hydrochloride	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Reino Unido	Martindale Pharmaceuticals Ltd. Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Methadone Martindale Pharma 2mg/ml Oral Solution	methadone hydrochloride	2 mg/ml	Solução oral	Via oral

Comprimidos de metadona contendo povidona de baixo Pm (K25 ou K30)

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Alternova A/S Lodshusvej 11 4230 Skælskør Denmark	Methadon "Alternova"	methadone	20 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Alternova A/S Lodshusvej 11 4230 Skælskør Denmark	Methadon "Alternova"	methadone	5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Abcur AB BOX 1452 25114 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Abcur AB BOX 1452 25114 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	20 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	ExtractumPharma zrt. Megyeri út 64 Budapest 1044 Hungary	Depridol tableta	methadone	5 mg	Comprimido	Via oral

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	ExtractumPharma zrt. Megyeri út 64 Budapest 1044 Hungary	Metadon-EP 5 mg tabletta	methadone	5 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	ExtractumPharma zrt. Megyeri út 64 Budapest 1044 Hungary	Metadon-EP 20 mg tabletta	methadone	20 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Abcur AB P.O. Box 1452 S-251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	5 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Abcur AB P.O. Box 1452 S-251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	20 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Abcur AB P.O. Box 1452 25114 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Abcur AB P.O. Box 1452 25114 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	20 mg	Comprimido	Via oral

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4 Târgu-Mureş 540390 România	METADON BIOEEL	methadone	5 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	S.C. BIO EEL S.R.L. Str. Bega Nr. 4 Târgu-Mureş 540390 România	METADON BIOEEL	methadone	20 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	LABORATORIO Dr. ESTEVE, S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 08041 Barcelona Spain	METASEDIN 5 mg comprimidos	methadone hydrochloride	5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Abcur AB Box 1452 251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Abcur AB Box 1452 251 14 Helsingborg Sweden	Metadon Abcur	methadone hydrochloride	20 mg	Comprimido	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contém povidona

A metadona é um opioide sintético. A metadona é utilizada no tratamento da dor moderada a grave e é também utilizada como medicação de manutenção/substituição no tratamento da dependência de opioides. O tratamento com metadona deve ser administrado no contexto de um programa de reabilitação mais vasto, a terapêutica de substituição de opioides (TSO).

Em 2 de abril de 2014, a agência reguladora dos medicamentos norueguesa, NOMA, desencadeou um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contém povidona, solicitando ao PRAC que revisse o perfil benefício-risco de todos os medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contém polivinilpirrolidona (mais vulgarmente conhecida como povidona ou PVP) autorizados na UE e que apresentasse uma recomendação ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados - medicamentos para uso humano (CMDh) relativamente a eventuais medidas necessárias para garantir a sua utilização segura e eficaz, com o seu parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para esses medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas. A revisão dos medicamentos, para administração oral, contendo metadona teve início em 10 de abril de 2014, ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE. Seguiu-se à decisão tomada pela NOMA de suspender a única solução oral contendo metadona e que contém povidona presente no mercado nacional, com base nas notificações de acontecimentos adversos graves em toxicodependentes ou ex-toxicodependentes na Noruega.

A povidona é um excipiente disponível numa diversidade de tamanhos moleculares, desde K12 (baixo peso molecular (Pm), Pm médio ~ 2000) a K90 (elevado Pm, Pm médio de 1 100 000). É utilizada essencialmente em soluções orais (K90) como um agente espessante da viscosidade ou como um agente aglutinante (por exemplo, K25, K30) em comprimidos.

Neste procedimento de consulta, foi reconhecida a eficácia da metadona na TSO. A eficácia global do tratamento de manutenção com metadona está estabelecida na literatura e foi revista em diversos artigos. A terapêutica de manutenção com uma dose flexível de metadona é mais clinicamente eficaz do que a ausência de terapêutica medicamentosa nos utilizadores dependentes de opioides.

Solução oral de metadona contendo povidona de elevado peso molecular (K90)

O PRAC reviu todos os dados de segurança disponíveis, sobretudo os referentes aos riscos associados à má utilização por injeção de medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contém povidona. A revisão teve em linha de conta 15 casos de reações adversas graves notificados na Noruega. Os casos referiam-se a toxicodependentes ou ex-toxicodependentes de drogas injetáveis, com idades compreendidas entre os 24 e os 53 anos. Foram notificados catorze (14) casos de insuficiência renal. Em todos os casos, a coloração das amostras biológicas fundamenta a conclusão de que a povidona se acumulou nos órgãos afetados. Foram apresentadas seis biopsias renais e todas demonstraram depósitos de povidona na área tubular-intersticial. Nos outros oito casos, faltaram as biopsias renais, embora tenham sido detetados depósitos de povidona em biopsias de outros tecidos. No caso de cinco doentes, foi notificada a ocorrência de destruição óssea e/ou afeção da medula óssea (incluindo anemia) e os achados das biopsias demonstraram a acumulação de povidona na medula óssea. Num dos cinco doentes, a biopsia da medula óssea demonstrou cerca de 90 % de infiltração histiocítica característica dos depósitos de povidona e apenas cerca de 5 % da medula óssea disponível

para a eritropoiese. Observaram-se fraturas patológicas em dois dos cinco doentes, com depósitos de povidona também no tecido ósseo.

O PRAC constatou que todos estes 15 casos referiam «má utilização intencional do medicamento», «depósito do medicamento» e «medicamento administrado por via inadequada», tendo sido avaliados pelo centro regional de farmacovigilância na Noruega como estando possível ou provavelmente relacionados com a injeção de povidona. A maioria dos doentes estava ou já tinha estado incluída em programas de TSO. Em 12 dos 15 doentes, havia evidências de prescrição ou de consumo de metadona (amostra de urina ou declaração do doente). No caso dos outros três doentes, estas informações estavam em falta. Em nove casos, foi especificado um historial de abuso de drogas com substâncias injetadas e, em oito desses nove casos, foi notificado um historial de injeção de metadona destinada a administração oral.

Os dados disponíveis na literatura científica sugerem não ter sido devidamente estabelecida uma associação entre depósitos de povidona e insuficiência renal. Contudo, a causalidade dos depósitos de povidona e insuficiência da medula óssea e fraturas esqueléticas foi razoavelmente demonstrada, sendo que o mecanismo de patofisiologia parece estar relacionado com a concorrência espacial dos depósitos e da medula óssea (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

A distribuição e a eliminação da povidona administrada por via intravenosa foram devidamente investigadas e os estudos realizados com povidona com marcação radioativa de diferentes pesos moleculares demonstraram que a depuração de polímeros após a administração intravenosa depende do peso molecular. Na sequência da administração parentérica, é de um modo geral aceite que a povidona de baixo peso molecular ($P_m < 25\,000$) é prontamente excretada pelo rim: o glomérulo consegue excretar no prazo de alguns dias toda a povidona de $P_m 40\,000$ ou inferior; o glomérulo normal de indivíduos saudáveis é relativamente impermeável à povidona de $P_m > 70\,000$ (ao passo que, nos indivíduos com doença nefrótica, a permeabilidade no caso de moléculas maiores é maior); o sistema reticuloendotelial (SRE) retém moléculas com um $P_m > 110\,000$ (Ravin et al. 1952; Hulme e Hardwicke 1968). Por conseguinte, a povidona de elevado peso molecular acumula-se se injetada por via intravenosa e o depósito de povidona nos órgãos e tecidos (sobretudo na medula óssea e tecido ósseo) tem sido indicado na literatura após uma substancial administração intravenosa, dando origem à «doença de armazenamento da povidona» (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

No contexto da revisão dos medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contém povidona, o PRAC constatou que a povidona de elevado peso molecular estava presente apenas numa solução oral de metadona doseada a 2 mg/ml (contendo 11,7 mg/ml de povidona de elevado peso molecular, K90). Se esta solução oral fosse repetidamente injetada, a povidona acabaria por ficar retida e acumulada de forma permanente no interior dos órgãos e tecidos, causando potenciais danos graves. Constatou-se ainda que a má utilização por injeção de um medicamento contendo metadona constitui um risco inerente na população alvo, com evidências que demonstram uma ocorrência de injeção de metadona para administração oral entre os utilizadores de drogas injetáveis variando entre 5,0 % e 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) e uma subnotificação considerada provável.

Embora a marca da metadona não possa ser confirmada com toda a certeza, com base na disponibilidade do medicamento e no padrão de utilização na zona oeste da Noruega, suspeita-se que as reações adversas graves observadas (por exemplo, anemia e afeção da medula óssea) foram causadas pelo depósito de povidona nos toxicodependentes que utilizaram incorretamente as soluções orais de metadona contendo povidona K90.

A inclusão da povidona K90 nas soluções orais de metadona destinou-se inicialmente a aumentar a viscosidade e a reduzir o risco de má utilização por injeção. Contudo, os dados disponíveis não

demonstram a eficácia da povidona na mitigação deste risco. A informação do medicamento desta solução oral de metadona já inclui uma indicação clara de que não deve ser injetada. Foi ainda considerada a inclusão de advertências adicionais no rótulo, mas uma informação direta destinada aos doentes constitui um desafio e, de acordo com os peritos, é improvável que tais medidas reduzam adicionalmente o risco de injeção. Foi também ponderada a administração supervisionada de todas as doses, mas isso seria difícil de incorporar de forma consistente na prática diária da TSO, o que conduziria a uma grave falta de adesão ao tratamento. Por conseguinte, o PRAC considerou que as medidas adicionais de minimização do risco não conseguiriam mitigar o risco conhecido de má utilização pela população alvo prevista nem os potenciais danos graves causados pela injeção de povidona de elevado peso molecular (K90).

Considerando as reações adversas graves notificadas, incluindo afeção da medula óssea (por exemplo, anemia) e fraturas patológicas, bem como o potencial de acumulação da povidona de elevado Pm quando injetada, além da dificuldade reconhecida de mitigar adequadamente o risco conhecido de má utilização na população alvo, o PRAC concluiu que os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos no caso da solução oral de metadona contendo povidona K90. Por conseguinte, o PRAC recomenda a suspensão deste medicamento. Para o levantamento dessa suspensão, o medicamento deve ser adequadamente reformulado tendo em linha de conta o seu potencial de má utilização.

Comprimidos de metadona contendo povidona de baixo Pm (K25 ou K30)

Outros medicamentos contendo metadona e que contêm povidona abrangidos pela revisão são comprimidos e têm povidona de Pm mais baixo (por exemplo, K25, K30, também em quantidade mais baixa), conhecida por ser excretada pelo rim, pelo que não se prevê que seja retida no organismo. Por conseguinte, estes medicamentos não estão associados ao potencial de danos nas soluções orais contendo elevado Pm.

O PRAC concluiu que o perfil benefício-risco destes medicamentos era favorável, na condição de serem introduzidas alterações na informação do medicamento, de modo a harmonizar e reforçar a mensagem de que os comprimidos se destinam apenas a administração oral e que não podem ser injetados.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE para medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contêm povidona;
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis obtidos na literatura publicada, estudos pré-clínicos e clínicos e experiência pós-comercialização no mercado relativamente à segurança dos medicamentos, para administração oral, contendo metadona e que contêm povidona, as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) por escrito e durante as explicações orais, o resultado da reunião *ad-hoc* do grupo de aconselhamento de peritos, bem como os documentos fornecidos pelas partes interessadas, sobretudo no que se refere aos riscos associados à má utilização dos medicamentos administrados por injeção, que constitui um risco conhecido na população alvo;
- O PRAC teve em conta notificações de casos, incluindo casos fatais, em toxicodependentes ou ex-toxicodependentes de drogas injetáveis, e constatou as reações adversas graves, cuja natureza (incluindo efeitos adversos na medula óssea e fraturas patológicas) foi consistente com a acumulação de povidona, e também constatou que se tinha observado o depósito de povidona em

órgãos e tecidos em biopsias. Na maioria dos casos, a prescrição ou a utilização da metadona pode ser confirmada, embora alguns deles tenham também admitido injetar metadona oral;

- O PRAC considerou que os dados pré-clínicos e clínicos disponíveis fornecem evidências da probabilidade de a povidona de elevado peso molecular (>110 000), quando injetada, ficar permanentemente retida no organismo, sobretudo na medula óssea e no tecido ósseo. Isto provoca a «doença de armazenamento da povidona», que pode causar danos graves. Há evidências de que a povidona de peso molecular mais baixo (<25 000) é prontamente excretada, mas que a povidona de Pm mais elevado (>110 000) não é excretada ou só é parcialmente excretada (>70 000);

Solução oral de metadona contendo povidona de elevado peso molecular (K90)

- O PRAC constatou que a povidona de elevado peso molecular só estava presente numa solução oral de metadona doseada a 2 mg/ml, que contém povidona K90 com um peso molecular médio de 1 100 000. A povidona de elevado Pm (>110 000) não será excretada pelo rim e, por conseguinte, será retida no organismo em caso de injeção repetida e pode causar danos graves;
- O PRAC constatou que o risco de má utilização por injeção dos medicamentos, para administração oral, contendo metadona é conhecido na população alvo, cuja evidência existe na literatura;
- O PRAC considerou que o potencial de danos estava provavelmente associado à má utilização das soluções orais de metadona contendo povidona K90 de elevado peso molecular;
- O PRAC considerou que as medidas de minimização do risco propostas de atualização da informação do medicamento não conseguiriam mitigar o risco conhecido de má utilização pela população alvo prevista nem os potenciais danos graves causados pela injeção de povidona de elevado peso molecular (K90);
- Com base nos dados disponíveis, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o perfil benefício-risco das soluções orais de metadona contendo povidona K90 não é favorável;
- O PRAC teve em conta a resposta proporcional à evidência de danos.

Como consequência, com base nas disposições do n.º 3 do artigo 107.º-J da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado da solução oral de metadona contendo povidona de elevado peso molecular (K90).

Para o levantamento da suspensão, as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros deverão verificar se as seguintes condições são cumpridas pelo titular da AIM:

Os titulares das AIM devem reformular adequadamente o medicamento considerando o seu potencial de má utilização.

Comprimidos de metadona contendo povidona de baixo Pm (K25 ou K30)

- O PRAC considerou que, no caso da injeção da povidona de baixo peso molecular contida em comprimidos de metadona (K25 ou K30), prevê-se que a mesma seja prontamente excretada, sem qualquer acumulação, pelo que não foi associada ao potencial de danos das soluções orais contendo elevado Pm.
- O PRAC concluiu que o perfil benefício-risco destes medicamentos era favorável, na condição de serem introduzidas alterações na informação do medicamento, de modo a harmonizar e reforçar a mensagem de que os comprimidos se destinam apenas a administração oral e que não podem ser injetados.

Como consequência, com base nas disposições do n.º 3 do artigo 107.º-J da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos comprimidos de metadona contendo povidona de baixo peso molecular (K25 ou K30).

Acordo do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC de 23 de julho de 2014 nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, chegou a acordo quanto à suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado da solução oral de metadona contendo povidona de elevado peso molecular (K90). A condição para o levantamento da suspensão destas Autorizações de Introdução no Mercado está descrita no Anexo IV.

O CMDh chegou também a acordo quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos comprimidos de metadona contendo povidona de baixo peso molecular (K25 ou K30), cujas alterações a serem introduzidas no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo estão estabelecidas no Anexo III.

O calendário de implementação do acordo está apresentado no Anexo V.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes da informação do medicamento

Alterações nas secções relevantes da informação do medicamento dos comprimidos de metadona contendo povidona de baixo peso molecular (K25 ou K30)

A. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

[O seguinte texto deve ser incluído nesta secção]

Este medicamento destina-se exclusivamente a uma administração por via oral, estando proibida a sua injeção.

Secção 6.1 Lista dos excipientes

[As informações acerca do tipo de povidona, por exemplo, K25 ou K30, devem ser incluídas nesta secção.]

B. Folheto Informativo

Secção 3. Como utilizar <nome de fantasia>

[O seguinte texto deve ser incluído nesta secção]

Este medicamento destina-se exclusivamente a uma administração por via oral, estando proibida a sua injeção.

Anexo IV

Condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado das soluções orais de metadona contendo povidona

Para o levantamento da suspensão, as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros ou dos Estados-Membros de referência, sempre que aplicável, devem assegurar que a seguinte condição é cumprida pelos titulares das AIM:

Os titulares das AIM devem reformular adequadamente o medicamento considerando o seu potencial de má utilização.

Anexo V
Calendário para a implementação do acordo

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2014
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	23 de agosto de 2014
Implementação do acordo pelos Estados-Membros: - suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado das soluções orais de metadona contendo povidona de elevado peso molecular (K90); - apresentação da alteração dos termos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos comprimidos de metadona contendo povidona de baixo peso molecular (K25 ou K30).	No prazo de 3 meses a contar da data de adoção do acordo do CMDh 23 de setembro de 2014