

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los productos de metadona para uso oral que contienen povidona

La metadona es un opioide sintético que se utiliza en el tratamiento del dolor moderado o intenso y también como medicamento de mantenimiento/sustitución para tratar la dependencia de opiáceos. El tratamiento con metadona debe administrarse como parte de un programa más amplio de rehabilitación, el tratamiento de sustitución con opiáceos (TSO).

El 2 de abril de 2014, la Agencia Noruega de Medicamentos (NOMA) inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE, en relación con los medicamentos con metadona de uso oral que contienen povidona, solicitando al PRAC que revisara la relación riesgo/beneficio de todos los medicamentos orales con metadona que contienen polivinilpirrolidona (más conocida como povidona o PVP) autorizados en la UE, a fin de recomendar al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh) las medidas necesarias para garantizar un uso seguro y eficaz, y que indicara si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse la autorización de comercialización de dichos productos. La revisión de los medicamentos de uso oral con metadona y que contienen povidona comenzó el 10 de abril de 2014, de conformidad con el artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE. Siguió a la decisión de la NOMA de retirar la única solución oral de metadona que contiene povidona presente en el mercado nacional, basándose en las notificaciones de acontecimientos adversos graves en usuarios o exusuarios de drogas en Noruega.

La povidona es un excipiente disponible en diversos tamaños moleculares, de K12 (bajo peso molecular (Mm); Pm medio, ~ 2000) a K90 (alto Pm; Pm medio, 1100000). Se utiliza principalmente en soluciones orales (K90) para aumentar la viscosidad o en comprimidos como aglutinante (p. ej., K25, K30).

En este procedimiento de arbitraje se reconoce la eficacia de la metadona en el TSO. La eficacia global del tratamiento de mantenimiento con metadona ha sido establecida en la bibliografía médica y se ha revisado en varios artículos. El tratamiento de mantenimiento con dosis flexibles de metadona es clínicamente más eficaz que el tratamiento sin drogas en usuarios dependientes de opiáceos.

Soluciones orales de metadona que contienen povidona de alto peso molecular (K90)

El PRAC revisó toda la información disponible sobre seguridad, especialmente en cuanto a los riesgos inherentes al mal uso por inyección de productos de metadona para uso oral que contienen povidona. En la revisión se contemplaron 15 casos de reacciones adversas graves notificadas en Noruega. Los casos se produjeron en usuarios o exusuarios de drogas por vía parenteral, con edades de 24 a 53 años. Se notificaron 14 casos de insuficiencia renal. En todos los casos, la tinción de muestras biológicas llevó a la conclusión de que la povidona se acumula en los órganos afectados. Se presentaron 6 biopsias renales en las que se observaban depósitos de povidona en la zona tubulointersticial. En los otros 8 casos no se disponía de biopsias renales, pero se detectaron depósitos de povidona en otros tejidos. En 5 pacientes se notificó destrucción del hueso y/o afectación de la médula ósea (incluida anemia) y los resultados de las biopsias mostraron acumulación de povidona en la médula ósea. En 1 de los 5 pacientes la biopsia de la médula ósea mostró cerca del 90 % de infiltración histiocítica característica del depósito de povidona y solo un 5 % de médula ósea capaz de realizar eritropoyesis. Se observaron fracturas patológicas en 2 de los 5 pacientes, con depósitos de povidona también en el tejido óseo.

El PRAC observó que en los 15 casos notificados existía «mal uso intencionado de drogas», «depósito del producto» y «droga administrada por vía inapropiada» y habían sido evaluados por el centro de

farmacovigilancia regional de Noruega como posible o probablemente relacionados con la inyección de povidona. La mayor parte de los pacientes estaban o habían estado incluidos en programas de TSO. En 12 de los 15 pacientes había pruebas de que se les había prescrito o habían utilizado metadona (muestras de orina o declaraciones del paciente). En los 3 pacientes restantes faltaba esa información. En 9 casos se especificaba el antecedente de abuso de drogas por vía parenteral y en 8 de ellos se indicaba el antecedente de la inyección de metadona destinada a uso oral.

Los datos disponibles en la literatura científica indican que no está claramente demostrada la relación entre los depósitos de povidona y la insuficiencia renal. Sin embargo, sí que se ha demostrado razonablemente la relación causal entre los depósitos de povidona y la insuficiencia de la médula ósea y las fracturas de huesos, y el mecanismo fisiopatológico parece relacionado con la competencia por el espacio de los depósitos y la médula (Kepes et al., 1993; Kuo et al., 1997; Dunn et al., 1998; Huang et al., 2012).

La distribución y eliminación de la povidona administrada de forma intravenosa se ha investigado en profundidad y los estudios con povidona radiomarcada de distintos pesos moleculares han demostrado que la eliminación de los polímeros tras la administración intravenosa depende de su peso molecular. Por lo general se acepta que, tras la administración parenteral, la povidona de bajo peso molecular (< 25 000) se excreta con facilidad a través de los riñones: los glomérulos pueden excretar en unos pocos días toda la povidona de Pm igual o inferior a 40 000; los glomérulos normales de las personas sanas son relativamente impermeables a la povidona de Pm > 70 000 (mientras que en los pacientes con nefropatías aumenta la permeabilidad a moléculas mayores); el sistema reticuloendotelial (SRE) retiene moléculas de Pm > 110 000 (Ravin et al., 1952; Hulme y Hardwicke, 1968). La povidona de alto peso molecular, por tanto, se acumula si se inyecta por vía intravenosa, y en las publicaciones científicas se han descrito casos de depósitos en órganos y tejidos (en especial la médula ósea y el hueso) tras una administración intravenosa sustancial, provocando una «enfermedad por almacenamiento de povidona» (Kepes et al., 1993; Kuo et al., 1997; Dunn et al., 1998; Huang et al., 2012).

En el transcurso de la revisión de los productos de metadona que contienen povidona, el PRAC observó que la povidona de alto peso molecular solo se encontraba en una solución oral de metadona a la concentración de 2 mg/ml (que contenía 11,7 mg/ml de povidona de alto peso molecular, K90). Si esta solución oral de metadona se inyectara repetidamente, la povidona se retendría de forma permanente y se acumularía en órganos y tejidos, produciendo un grave daño potencial. También se tuvo en cuenta que el mal uso por inyección del producto de metadona es un riesgo inherente en la población de destino, con pruebas que indican que la inyección de metadona para uso oral entre los usuarios de drogas por vía parenteral oscila entre el 5,0 % y el 79,5 % (Winstock et al., 2010; Guichard et al., 2003; Waldvogel et al., 2005; Judson et al., 2010; Vlahov et al., 2007) y se considera probable que en muchos casos no se notifique.

Aunque no puede confirmarse la marca de la metadona, puede sospecharse, dada la disponibilidad del producto y la pauta de uso en el oeste de Noruega, que las reacciones adversas graves observadas (p. ej., anemia y trastornos de la médula ósea) fueron provocadas por depósitos de povidona en toxicómanos que se habían inyectado soluciones orales de metadona que contenían povidona K90.

La povidona K90 se incluyó inicialmente en las soluciones orales de metadona para aumentar la viscosidad y reducir el riesgo de mal uso por inyección. Sin embargo, los datos disponibles no han demostrado la eficacia de la povidona para reducir dicho riesgo. La información sobre el producto de esta solución oral de metadona ya contiene un aviso claro de que no debe inyectarse. Se ha contemplado la posibilidad de añadir advertencias adicionales en la etiqueta, sin embargo, incluir una información directa para los pacientes puede ser cuestionable y, según los expertos, es improbable que tales medidas reduzcan el riesgo de inyección. También se ha estudiado la posibilidad de supervisar la administración de cada dosis, pero esto podría ser difícil de llevar a la práctica en el contexto de un TSO

diario y acarrearía serios problemas de incumplimiento terapéutico. Por tanto, el PRAC consideró que las medidas adicionales de minimización del riesgo no atenuarían el conocido riesgo de mal uso por parte de la población de destino y los daños potencialmente graves causados por la inyección de povidona de alto peso molecular (K90).

Teniendo en cuenta las reacciones adversas graves notificadas, incluidos los trastornos de la médula ósea (p. ej., anemia) y las fracturas patológicas, así como la posible acumulación de la povidona de alto peso molecular cuando se inyecta, además de la reconocida dificultad para reducir adecuadamente el conocido riesgo de mal uso entre la población de destino, el PRAC concluyó que los beneficios no superan a los riesgos para la solución oral de metadona que contiene povidona K90. Por tanto, el PRAC recomienda la suspensión de este producto. Para que se retire la suspensión, el producto deberá reformularse adecuadamente teniendo en cuenta el potencial de mal uso.

Comprimidos de metadona que contienen povidona de bajo peso molecular (K25 o K30)

Otros productos de metadona que contienen povidona y que también han sido revisados son los comprimidos que contienen povidona de bajo Pm (p. ej., K25, K30, también en menor cantidad), la cual se sabe que es excretada por los riñones y, por tanto, se espera que no se deposite en el organismo. Tales productos no se asocian al potencial de causar daños de las soluciones orales que contienen povidona de alto Pm.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de estos productos era favorable, siempre que se introduzcan cambios en la información sobre el producto para armonizar y reforzar el mensaje de que los comprimidos son solo para administración oral y no deben inyectarse.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos de metadona para uso oral que contienen povidona;
- El PRAC tomó en consideración todos los datos disponibles procedentes de las publicaciones científicas, los estudios preclínicos y clínicos y la experiencia posterior a la comercialización sobre la seguridad de los medicamentos de metadona para uso oral que contienen povidona, las respuestas de los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), por escrito y en exposiciones orales, las conclusiones de las reuniones del grupo asesor de expertos *ad hoc* y las presentaciones de las partes interesadas, en especial respecto a los riesgos derivados del mal uso de los productos mediante inyección, que es un conocido riesgo en la población de destino;
- El PRAC estudió los informes de casos, incluidos los casos de muerte, en usuarios o exusuarios de drogas por vía parenteral y tuvo en cuenta las reacciones adversas graves, cuya naturaleza (incluidos los efectos adversos en la médula ósea y las fracturas patológicas) era compatible con la acumulación de povidona; tuvo en cuenta también que en las biopsias se habían observado depósitos de povidona en órganos y tejidos. En la mayoría de los casos, pudo confirmarse la prescripción o el uso de metadona, mientras algunos de los pacientes admitieron haberse inyectado metadona oral;
- El PRAC concluyó que los datos preclínicos y clínicos disponibles aportaban pruebas de que la povidona de alto peso molecular (> 110 000) inyectada probablemente se acumule de forma permanente en el organismo, en especial en la médula ósea y los huesos. Esto conduce a una «enfermedad por almacenamiento de povidona» que puede causar graves daños. Existen pruebas

de que la povidona de bajo Pm (< 25 000) se excreta rápidamente, pero la de alto Pm (> 110000) no se excreta y la de Pm intermedio (> 70 000) solo se excreta parcialmente.

Soluciones orales de metadona que contienen povidona de alto peso molecular (K90)

- El PRAC observó que la povidona de alto peso molecular solo se encontraba en una solución oral de metadona a la concentración de 2 mg/ml, la cual contiene povidona K90 con un Pm medio de 1 100 000. La povidona de alto Pm (> 110 000) no es excretada por los riñones y, por tanto, se acumula en el organismo si se inyecta repetidamente y puede provocar graves daños;
- El PRAC observó que el riesgo de mal uso en inyección de los productos de metadona para uso oral en la población de destino es bien conocido y que hay pruebas de ellos en la literatura científica;
- El PRAC consideró que el potencial de causar daños se asociaba probablemente al mal uso de soluciones orales de metadona que contienen povidona de alto peso molecular K90;
- El PRAC consideró que las medidas de minimización del riesgo propuestas para actualizar la información sobre el producto no reducirían el conocido riesgo de mal uso por parte de la población de destino y los consiguientes daños potenciales causados por la inyección de povidona de alto peso molecular (K90);
- Basándose en los datos disponibles, el PRAC concluyó que, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, la relación riesgo/beneficio de las soluciones orales de metadona que contienen povidona K90 no es favorable;
- El PRAC consideró la respuesta proporcionada a las pruebas de daños.

Como consecuencia, siguiendo las disposiciones del artículo 107 *undecies*, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones orales de metadona que contienen povidona de alto peso molecular (K90).

Para levantar la suspensión, las autoridades sanitarias competentes nacionales de los Estados miembros deben verificar que el TAC cumpla las siguientes condiciones:

El TAC debe reformular adecuadamente el producto teniendo en cuenta su potencial de mal uso.

Comprimidos de metadona que contienen povidona de bajo peso molecular (K25 o K30)

- El PRAC consideró que, si se inyecta la povidona de bajo peso molecular que contienen los comprimidos de metadona (K25 o K30), puede esperarse que se excrete rápidamente y no se acumule y, por tanto, no se asocia al potencial de causar daños de las soluciones orales que contienen povidona de alto Pm.
- El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de estos productos era favorable, siempre que se introduzcan cambios en la información sobre el producto para armonizar y reforzar el mensaje de que los comprimidos son solo para administración oral y no deben inyectarse.

Como consecuencia, siguiendo las disposiciones del artículo 107 *undecies*, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la modificación de las autorizaciones de comercialización de los comprimidos de metadona que contienen povidona de bajo peso molecular (K25 o K30).

Acuerdo del CMDh

El CMDh, una vez tomadas en consideración las recomendaciones del PRAC del 23 de julio de 2014 conforme al artículo 107 *duodecies*, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/83/CE, llegó a un acuerdo de suspensión de las autorizaciones de comercialización de las soluciones orales de metadona que

contienen povidona de alto peso molecular (K90). La condición para levantar la suspensión de dichas autorizaciones de comercialización se describe en el anexo IV.

El CMDh también llegó a un acuerdo sobre la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los comprimidos de metadona que contienen povidona de baja masa molecular (K25 o K30), para lo cual en el anexo III se indican las modificaciones que deben introducirse en el Resumen de las Características del Producto y el prospecto.

El calendario para la aplicación del acuerdo se especifica en el anexo V.