

VI.2 Elementy do umieszczenia w podsumowaniu przeznaczonym dla opinii publicznej

VI.2.1 Zarys epidemiologii choroby

Nadużywanie i uzależnienie od opioidów to narastający problem zdrowia publicznego. Około 0,4% populacji na całym świecie nadużywa co najmniej jednego opioidu, a 12 milionów osób rocznie w skali całego świata nadużywa heroiny. Problemem budzącym zaniepokojenie w ostatnich latach jest znaczny wzrost stosowania dostępnych na receptę opioidów w celach niemedycznych. W latach 2002–2005 w Stanach Zjednoczonych 4,8% osób w wieku od 12 lat stosowało dostępne na receptę leki przeciwbólowe w celach niemedycznych. Zarówno w 2006, jak i 2007 roku około 5,2 miliona osób w wieku od 12 lat stosowało dostępne bez recepty leki przeciwbólowe w celach niemedycznych. W 2007 roku w Europie około 1,5 miliona osób nadużywało opioidów, przy czym najczęściej opioidem tym była heroina. Przeprowadzone w 2005 roku badanie ankietowe NSDUH (*National Survey on Drug Use and Health*) wykazało, że szacunkowe rozpowszechnienie stosowania substancji nielegalnych wśród kobiet w ciąży wynosi około 4%, a u niebędących w ciąży kobiet w wieku rozrodczym (15 do 44 lat) — około 10%. Przeprowadzona w jednej z przychodni w centrum dużego brytyjskiego miasta anonimowa analiza kolejnych próbek moczu wykazujących dodatni wynik testu ciążowego wykazała obecność jednej lub większej liczby nielegalnych substancji u około 16% kobiet. Heroina należy do najrzadziej używanych substancji nielegalnych przez nastolatków bez względu na klasę, do której uczęszczają — w Stanach Zjednoczonych odsetek nastolatków, którzy deklarowali używanie substancji nielegalnych w dowolnym momencie swojego życia, wynosi 1,4% wśród 14-latków, 1,2% wśród 16-latków i 1,3% wśród 18-latków. Substancje narkotyczne niebędące heroiną należą do drugiej pod względem częstości grupy substancji nielegalnych nadużywanych przez 18-latków (odsetek deklarujący ich używanie w dowolnym momencie swojego życia wynosi w tym przypadku 13%). Z kolei odsetek ten w przypadku jednego z produktów leczniczych zawierających oksykodon wyniósł w 2008 roku 2,1% w przypadku 14-latków, 3,6% w przypadku 16-latków i 4,7% w przypadku 18-latków. Odsetek ten w przypadku produktu leczniczego Viocodin (hydrokodon + paracetamol) jest znacznie wyższy i wynosi odpowiednio 2,9%, 6,7% i 9,7%. Według danych działającej przy amerykańskim Departamencie Zdrowia Agencji ds. Nadużywania Substancji Psychoaktywnych i Zdrowia Psychicznego SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*) w okresie od 1995 do 2002 roku doszło do 32-procentowego wzrostu liczby przyjęć do szpitala w celu leczenia nadużywania substancji psychoaktywnych. Odsetek starszych dorosłych, u których główną nadużywaną substancją były opioidy, wzrósł w tym okresie z 6,8% do 12,0%. Opioidy stanowią drugi pod względem częstości, po alkoholu, powód przyjęć do szpitala starszych dorosłych.

Z aktualnego piśmiennictwa wynika, że przedawkowanie opioidów ze skutkiem śmiertelnym wśród narkomanów podających sobie narkotyki we wstrzyknięciach może być w Stanach Zjednoczonych jedną z najczęstszych przyczyn zgonów, którym można by zapobiec. Wstrzykiwanie narkotyków w warunkach niejałowych i ryzykowne zachowania seksualne wśród osób używających opioidów to główny powód rozprzestrzeniania się w tej populacji zakażenia HIV, wirusowego zapalenia wątroby (WZW) i innych zakażeń.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści leczniczych

W opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wytycznych

dotyczących psychospołecznie wspomaganiej farmakoterapii uzależnienia od opioidów (*Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*) dokonano analizy przeglądowej stosowania takich leków, jak metadon, buprenorfina, naltrekson i klonidyna połączonego ze wsparciem psychospołecznym w leczeniu osób uzależnionych od heroiny i innych opioidów.

W 2005 roku WHO umieściła metadon i buprenorfinę w wykazie leków podstawowych (*WHO Model List of Essential Medicines*), który jest uaktualniany co dwa lata od 1977 roku.

VI.2.3 Niewiadome odnoszące się do korzyści leczniczych — nie dotyczy

VI.2.4 Podsumowanie kwestii budzących obawy o bezpieczeństwo

Istotne zidentyfikowane ryzyka

| Ryzyko | Co już wiadomo | Możliwości zapobiegania |
|---------------------------|--|--|
| Uzależnienie i tolerancja | Metadon to substancja uzależniająca; cechuje się długim okresem półtrwania i w związku z tym może ulegać kumulacji w organizmie. Dawka pojedyncza prowadząca do złagodzenia objawów może w przypadku codziennego przyjmowania prowadzić do kumulacji leku w organizmie i możliwości zgonu. | Ostrzeżenie o możliwości rozwoju uzależnienia i tolerancji. Wymienienie w punkcie 4.8 uzależnienia przypominającego uzależnienie od morfiny. |
| Nagłe odstawienie leku | Nagłe przerwanie stosowania może prowadzić do rozwoju objawów odstawiennych. | Ostrzeżenie o konieczności stopniowego odstawiania metadonu. |

| Ryzyko | Co już wiadomo | Możliwości zapobiegania |
|--|---|--|
| Depresja oddechowa | Stosowanie wszystkich agonistów receptora opioidowego m. in. w tym stosowanie metadonu, wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji oddechowej mogącej prowadzić do zgonu. Ze stosowaniem metadonu wiąże się jednak szczególnie wysokie ryzyko ze względu na jego kinetykę (tzn. długi biologiczny okres półtrwania przy znacznie krótszym czasie działania przeciwbólowego). | Zalecenie zachowania ostrożności u pacjentów z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub sercem płucnym, a także u pacjentów z bardzo ograniczoną rezerwą oddechową. Ostrzeżenia: zmniejszenie wydolności oddechowej z jednoczesnym wzrostem oporu dróg oddechowych, czego punktem kulminacyjnym jest bezdech. Zaostrzenie astmy, wysypki skórne i zmiany w morfologii krwi obwodowej (eozynofilia). Wymienienie w punkcie 4.8 działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego. |
| Wydłużenie odstępu QT | Metadon może powodować zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, konkretnie zaś wydłużenie odstępu QT i <i>torsades des pointes</i> . | Zalecenie zachowania ostrożności u pacjentów narażonych na wydłużenie odstępu QT. Ostrzeżenia: podczas leczenia metadonem opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT i <i>torsades des pointes</i> . Zalecane jest regularne wykonywanie kontrolnego EKG. Wymienienie w punkcie 4.8 wydłużenia odstępu QT i <i>torsades des pointes</i> . |
| Interakcje metadonu z inhibitorami glikoproteiny P | Metadon jest substratem glikoproteiny P; wszystkie produkty lecznicze hamujące aktywność glikoproteiny P mogą w związku z tym powodować wzrost stężenia metadonu w surowicy. | Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu z inhibitorami glikoproteiny P. |

| Ryzyko | Co już wiadomo | Możliwości zapobiegania |
|--|--|--|
| Interakcje metadonu z induktorami CYP3A4. | Metadon jest substratem CYP3A4. W wyniku indukcji CYP3A4 dochodzi do wzmożenia usuwania metadonu z osocza i w efekcie do spadku jego stężenia. Induktory tego izoenzymu mogą indukować metabolizm wątrobowy. | Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu z induktorami CYP3A4. |
| Interakcje metadonu z inhibitorami CYP3A4. | Metadon jest substratem CYP3A4. W wyniku hamowania aktywności CYP3A4 dochodzi do osłabienia usuwania metadonu z osocza. Jednoczesne stosowanie metadonu i inhibitorów CYP3A4 może prowadzić do wzrostu stężenia metadonu w osoczu. | Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu z inhibitorami CYP3A4. |
| Jednoczesne leczenie zakażenia HIV | Niektóre inhibitory proteazy (amprenawir, nelfinawir, lopinawir w połączeniu z rytonawirem oraz rytonawir w połączeniu z sakwinawirem) wydają się zmniejszać stężenie metadonu w osoczu. W przypadku podawania rytonawiru w monoterapii stwierdzano podwojenie wartości AUC metadonu. Stężenie w osoczu zydowudyny (która jest analogiem nukleozydowym) ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego stosowania metadonu, zarówno wówczas gdy zydowudyna jest podawana doustnie, jak i wówczas, gdy podawana jest ona dożylnie. | Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu z inhibitorami proteazy. |

| Ryzyko | Co już wiadomo | Możliwości zapobiegania |
|---|--|---|
| Interakcje metadonu z dydanozyną i stawudyną | Metadon opóźnia wchłanianie i nasila metabolizm pierwszego przejścia stawudyny i dydanozyny, czego efektem jest zmniejszenie biodostępności stawudyny i dydanozyny. | Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu z dydanozyną i stawudyną. |
| Interakcje metadonu z dezypraminą | Metadon może podwajać stężenie dezypraminy w surowicy. | Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu z dezypraminą. |
| Interakcje metadonu z substancjami wpływającymi hamująco na OUN | Substancje wpływające hamująco na OUN: stosowanie produktów leczniczych wywierających uspokajający wpływ na ośrodkowy układ nerwowy może prowadzić do depresji oddechowej, niedociśnienia tętniczego, silnej sedacji lub śpiączki. | Zalecenie zachowania ostrożności i zmniejszenie dawkowania u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne substancje wpływające hamująco na OUN. Wymienienie w punkcie 4.5 interakcji metadonu ze środkami znieczulającymi, nasennymi produktami leczniczymi (w tym benzodiazepinami, wodzianem chloralu i chlormetiazolem), lekami przeciwłękowymi, uspokajającymi produktami leczniczymi, barbituranami, pochodnymi fenotiazyny, niektórymi innymi tzw. dużymi trankwilizatorami i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi. |
| Interakcje metadonu z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT | Metadon może powodować zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, konkretnie zaś wydłużenie odstępu QT i <i>torsades des pointes</i> . | Zalecenie zachowania ostrożności u pacjentów narażonych na wydłużenie odstępu QT. Ostrzeżenie o wydłużeniu odstępu QT: Metadonu nie należy łączyć z produktami leczniczymi mogącymi powodować wydłużenie odstępu QT. |
| Interakcje metadonu z inhibitorami MAO | Jednoczesne stosowanie metadonu i inhibitorów MAO może prowadzić do nasilenia działania hamującego OUN, poważnego niedociśnienia tętniczego lub bezdechu. | Przeciwwskazania: Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO lub okres pierwszych 2 tygodni po ich odstawieniu. Ostrzeżenie w punkcie 4.5: Metadonu nie należy łączyć z inhibitorami MAO ani stosować go w okresie pierwszych dwóch tygodni po ich odstawieniu. |

Istotne potencjalne ryzyka

| | |
|---|---|
| Ryzyko | Co już wiadomo (w tym powód, dla którego ryzyko to uznano za potencjalne) |
| Możliwość niezamierzonego przedawkowania w związku z ryzykiem kumulacji. | Metadon zwykle podawany jest raz na dobę. W przypadku częstszego stosowania pojawia się ryzyko kumulacji i przedawkowania. Najwyższa dawka zalecana, która powinna być rzadko stosowana, wynosi 150 mg/dobę (chyba że krajowe wytyczne zalecają inaczej). |
| Objawy z odstawienia / depresja oddechowa u noworodków | U noworodków urodzonych przez matki otrzymujące metadon mogą rozwinąć się objawy odstawienne. Ciąża: Przed podaniem metadonu kobiecie w ciąży należy starannie ocenić bilans korzyści i zagrożeń ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u płodu i noworodka, w tym depresji oddechowej, niskiej urodzeniowej masy ciała, noworodkowego zespołu odstawieniowego oraz zwiększonego odsetka martwych urodzeń. |
| Możliwość wystąpienia błędu przy stosowaniu leku z powodu nieprawidłowego rozcieńczenia koncentratu | Lek ten ma postać koncentratu i jest przeznaczony do rozcieńczania za pomocą innego płynu. Występuje ryzyko nieprawidłowego rozcieńczenia koncentratu. |
| Możliwość wystąpienia błędu przy stosowaniu leku z powodu podania go w nieprawidłowy sposób | Lek przeznaczony jest wyłącznie do przyjmowania doustnego. |

Istotne brakujące informacje

| Ryzyko | Co już wiadomo |
|---|--|
| Ograniczone dane na temat stosowania metadonu w ciąży | Ograniczone dane na temat stosowania metadonu w ciąży u ludzi. |
| Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat | Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. |

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka z uwzględnieniem poszczególnych problemów dotyczących bezpieczeństwa

Nie dotyczy

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem (w porządku chronologicznym).

Nie dotyczy