

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Levosublanu przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Według oceny Biura ONZ ds. narkotyków na całym świecie istnieje 25 milionów osób z problemami narkotykowymi, z czego 15,6 mln to osoby stosujące opioidy, a 11,1 mln – heroinę (około 0,3% całej populacji (WHO, 2009).

Zgodnie z oceną „Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelgestützte Behandlung von Suchtkranken (ÖGABS), u około 30 000 osób w Austrii występują problemy związane z konsumpcją opioidów (ÖGABS, 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Terapia substytucyjna jest jedną z najbardziej skutecznych terapii farmakologicznych stosowanych w uzależnieniu od opioidów. Istnieją spójne dowody pochodzące z licznych badań kontrolowanych, obszernych badań podłużnych (badania, które pozwalają obserwować te same osoby wielokrotnie na przestrzeni wielu lat) i oceny programu, że terapia substytucyjna uzależnienia od opioidów jest na ogół związana ze znacznym zmniejszeniem nielegalnego spożycia opioidów, działalności przestępczej, liczby zgonów z powodu przedawkowania oraz zachowań o wysokim ryzyku zakażenia HIV (WHO et al., 2004).

Metadon został wprowadzony do użycia w Europie w późnych latach 60-tych XX wieku (Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii, 2009) i tym samym jest najdłużej stosowanym opioidem w opioidowej terapii substytucyjnej. Lewometadon został wprowadzony w Niemczech w 1988 roku. Substancja czynna lewometadonu chlorowodorek posiada zatem dobrze znany profil bezpieczeństwa. Ponieważ pacjenci z podobnymi zaburzeniami nie reagują jednakowo na ten sam lek, istnienie większej liczby opcji terapii substytucyjnej jest korzystne z uwagi na większe możliwości utrzymania równowagi między działaniami niepożądanymi i skutecznością oraz sprostania indywidualnym wymaganiom każdego pacjenta.

VI.2.3 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne znane czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Działanie na układ oddechowy: Depresja oddechowa Zatrzymanie oddechu	Lewometadonu chlorowodorek może upośledzać czynność oddechową i potencjalnie prowadzić do zatrzymania oddechu. Związane jest to zazwyczaj z przedawkowaniem i zatruciem, w niektórych przypadkach jednak powszechnie stosowane dawki terapeutyczne mogą spowodować działania niepożądane ze strony układu oddechowego.	Czynniki ryzyka powstania depresji oddechowej to początek leczenia oraz stosowanie innych leków czy substancji (np. alkohol, benzodiazepiny i heroina oraz ogólny stan zdrowia), przy czym ryzyko jest najwyższe przy rozpoczynaniu leczenia. Pacjenci z istniejącymi chorobami dotyczącymi układu oddechowego powinni być dokładnie monitorowani.
Tolerancja, uzależnienie i	Lewometadon, tak jak inne opioidy, ma	Lek może być przepisany przez

zespół z odstawienia (w tym u noworodków)	potencjał aby wywołać uzależnienie, jeśli przyjmowany jest bez przerwy przez dłuższy okres. Mogą rozwinąć się również fizyczne i psychiczne uzależnienie. W przypadku nagłego odstawienia mogą wystąpić objawy z odstawienia. Dotyczy to również dzieci wystawionych na działanie lewometadonu podczas ciąży.	lekarza doświadczonego w leczeniu uzależnień od leków i wyspecjalizowanego w ich leczeniu.
Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników leku	U pacjentów z alergią na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje alergiczne.	Lekarz powinien uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Zgodnie z prawodawstwem polskim dzienna dawka powinna być nadzorowana (np. przez farmaceutę lub lekarza) i dlatego reakcje alergiczne powinny być łatwe do wykrycia.
Nadużywanie (np. podanie dożylnie/nieprawidłowe użycia np. zła dawka)	Lewometadon, tak jak inne opioidy może być nadużywany (np. przyjęcie wysokiej dawki pojedynczej) lub używany nieprawidłowo (np. wstrzyknięcie do naczyń krwionośnych).	Lekarz powinien poinformować pacjenta jakie ryzyko niesie za sobą nadużycie lub nieprawidłowe użycie tego produktu. Zgodnie z prawodawstwem polskim dawka dobową powinna być nadzorowana (np. przez farmaceutę lub lekarza). Ponieważ lek ma postać lepkiego roztworu, jego wstrzyknięcie dożylnie jest mało prawdopodobne. Nadużywaniu można zapobiegać poprzez wydawanie małych opakowań (np. butelka 100 ml).
Przedawkowanie	U pacjentów nie przyzwyczajonych do stosowania opioidów, nawet niewielka dawka może mieć działanie toksyczne. Objawy przedawkowania lewometadonu obejmują zaburzenia oddychania, nadmierną senność lub nawet śpiączkę, zwężenie źrenic, zwiótczenie mięśni, zimną wilgotną skórę, niskie ciśnienie krwi, zwolnione bicie serca.	Lekarz powinien poinformować pacjenta jakie ryzyko niesie za sobą przedawkowanie. Zgodnie z prawodawstwem polskim dawka dobową powinna być nadzorowana (np. przez farmaceutę lub lekarza). Przedawkowaniu można zapobiegać poprzez wydawanie małych opakowań (np. butelka 100 ml).

Istotne potencjalne czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to uważane za potencjalny czynnik ryzyka)
Działanie na układ sercowo-naczyniowy	Leczenie z zastosowaniem metadonu może upośledzać czynność serca. Działania o umiarkowanym nasileniu jak kołatanie czy bradykardia mogą występować często. W ciężkich przypadkach wydłużenie odstępu QT może prowadzić do stanów zagrażających życiu. Lewometadon w porównaniu z metadonem ma zmniejszoną tendencję do wywoływania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wydłużenie odstępu QT	Leczenie z zastosowaniem metadonu może upośledzać czynność serca. W ciężkich przypadkach wydłużenie odstępu QT może prowadzić do stanów potencjalnie zagrażających życiu. Lewometadon w porównaniu z metadonem ma zmniejszoną tendencję do wywoływania zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Zachowania samobójcze po zastosowaniu opiatów, szczególnie w połączeniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem i innymi aktywnymi substancjami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy	Uzależnienie od leków w połączeniu ze spożywaniem alkoholu i innych leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy może prowadzić do zachowań i prób samobójczych.
Jednoczesne leczenie z zastosowaniem leków mających depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy lub leków działających depresyjnie na układ oddechowy	Jednoczesne stosowanie innych leków mających tłumiący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkohol lub nielegalne opioidy) może zwiększać ryzyko negatywnego wpływu na oddychanie. W ciężkich przypadkach może to prowadzić do zatrzymania oddechu zakończonym zgonem.
Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe	Lewometadon, tak jak inne opioidy może powodować depresję oddechową i zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (ciśnienie wewnątrz czaszki) i dlatego działania te mogą nasilać się u pacjentów z istniejącym już podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.
Możliwe interakcje	Lewometadon może wchodzić w interakcje z innymi lekami lub substancjami, co potencjalnie może mieć negatywne skutki. Ulotka dla pacjenta dostarcza informacji dotyczących możliwych interakcji w języku potocznym.
Maskowanie/wzmacnianie objawów bólowych	Lewometadon, tak jak inne opioidy działa przeciwbólowo. Z tego powodu ból występujący z powodu innych chorób istniejących u pacjenta może pozostać niewykryty. Lekarz powinien brać pod uwagę to działanie.

Brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to uważane za potencjalny czynnik ryzyka)
Dzieci i młodzież w wieku 14 lat lub poniżej	Bezpieczeństwo i korzystne działanie lewometadonu stosowanego u dzieci i młodzieży poniżej 14 lat nie zostały zbadane.

VI.2.4 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy

VI.2.5 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.6 Badania będące warunkiem dopuszczenia do obrotu

Nie dotyczy

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

Data i wersja znaczącej zmiany w RMP	Nowy środek bezpieczeństwa (dodany/usunięty/zmieniony)	Nowe badanie (dodane/zakończone)	Podsumowanie zmian w działaniach służących zminimalizowaniu ryzyka
21/07/2014 Wersja 02	<p>➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ II: Następujące uwagi dotyczące bezpieczeństwa zostały dodane:</p> <p><u>Znane czynniki ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Istniejąca nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników leku- Nadużywanie (np. zła dawka) /nieprawidłowe użycie (np. wstrzyknięcie dożylnie)- Przedawkowanie <p><u>Potencjalne czynniki ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Wydłużenie odstępu QT- Zachowanie samobójcze po zastosowaniu opiatów, szczególnie razem z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem i innymi substancjami aktywnymi, które mają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy- Jednoczesne stosowanie innych leków, które mają depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy lub lekami wpływającymi depresyjnie na oddychanie- Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe- Potencjał interakcji- Maskowanie/wzmacnianie objawów bólowych <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Dzieci i młodzież w wieku 14 lat lub poniżej <p>➤ Następujące uwagi dotyczące</p>	Nie dotyczy	Uaktualnienie RMP wymagane przez władze austriackie.

	<p>bezpieczeństwa zostały zmienione: „Tolerancja, uzależnienie i zespół z odstawienia” na „Tolerancja, uzależnienie i zespół z odstawienia (w tym u noworodków)”</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ V: Uaktualnione nowe i zmienione uwagi dotyczące bezpieczeństwa ➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ VI: Uaktualnione nowe i zmienione uwagi dotyczące bezpieczeństwa 		
20/07/2015 Wersja 02.01	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uaktualnienie spowodowane zmianami formalnymi w procesie rejestracji (dodany dodatkowy produkt, dodana informacja o bieżącym produkcie) 	Brak	Brak
21/09/2015 Wersja 02.02	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uaktualnienie spowodowane zmianami formalnymi w procesie rejestracji (dodatkowy produkt dodany w MRP) ➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ II SV (poprawione dane po wprowadzeniu do obrotu w zgodzie z nowym DLP) ➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ III (zmiany formalne) ➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ IV (poprawione dane po wprowadzeniu do obrotu w zgodzie z nowym DLP) ➤ Uaktualnienie CZĘŚĆ VII (dodane wspólne informacje o produkcie) 	Brak	Brak