

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Methadone hydrochloride Delfarma (Metadonu chlorowodorek), 1 mg/ml, roztwór doustny

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla leku Methadone hydrochloride Delfarma. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Methadone hydrochloride Delfarma, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu Methadone hydrochloride Delfarma.

Charakterystyka produktu leczniczego Methadone hydrochloride Delfarma i ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak stosować produkt Methadone hydrochloride Delfarma.

Ważne nowe ryzyka lub zmiany aktualnych informacji będą zawarte w aktualizacjach planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Methadone hydrochloride Delfarma.

I. Informacja o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Lek Methadone hydrochloride Delfarma jest zarejestrowany do substytucyjnego, podtrzymującego leczenia uzależnienia od opioidów u dorosłych, w połączeniu z odpowiednią opieką medyczną, społeczną i psychospołeczną. Ten lek zawiera jako substancję czynną metadon i jest podawany doustnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub jego dalszego scharakteryzowania

Poniżej wymieniono istotne ryzyka związane ze stosowaniem leku Methadone hydrochloride Delfarma wraz z działaniami mającymi na celu zminimalizowanie tego ryzyka oraz badania proponowane w celu zdobycia większej wiedzy na temat tego leku.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specyficzne informacje takie jak, ostrzeżenia, specjalne środki ostrożności oraz zalecenia dotyczące prawidłowego stosowania tego leku, znajdujące się w ulotce dla pacjenta oraz charakterystyce produktu leczniczego, przeznaczonej dla osób wykonujących zawód medyczny;
- Ważne zalecenia zawarte na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie wielkości opakowania – ilość leku w opakowaniu jest tak dobrana, aby zapewnić prawidłowe stosowanie tego leku;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty), może pomóc zminimalizować ryzyko.

Wszystkie te działania razem stanowią *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

Jeśli ważne informacje mogące wpływać na bezpieczeństwo stosowania leku Methadone hydrochloride Delfarma nie są jeszcze dostępne, są one wymienione poniżej w części „brakujące informacje”

II.A Lista istotnego ryzyka oraz brakujących informacji

Istotne ryzyka opisane dla leku Methadone hydrochloride Delfarma (metadonu chlorowodorek), 1 mg/ml, roztwór doustny, są to ryzyka wymagające specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego prowadzenia badań lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko tak, aby lek mógł być bezpiecznie podawany.

Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka wiążą się z sytuacją, kiedy jest wystarczająco dużo dowodów, iż są one powiązane ze stosowaniem leku Methadone hydrochloride Delfarma. Potencjalne ryzyka dotyczą sytuacji, kiedy na podstawie dostępnych danych związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa, których aktualnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa długiego stosowania leku).

Lista istotnego ryzyka oraz brakujących informacji

Istotne zidentyfikowane ryzyka	• Choroba serca • Depresja oddechowa • Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby • Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek • Interakcje z innymi lekami
Istotne potencjalne ryzyka	• Stosowanie u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią
Brakujące informacje	• Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Informacje dotyczące bezpieczeństwa są odpowiednio opisane w proponowanej informacji o produkcie leczniczym.

Istotne zidentyfikowane ryzyko - Choroba serca	
Dowody wiążące ryzyko z przyjmowaniem leku	Badania laboratoryjne przeprowadzone <i>in vivo</i> oraz <i>in vitro</i> wykazały, że metadon blokuje kanały potasowe znajdujące się w sercu i powoduje wydłużenie odstępu QT. W trakcie leczenia metadonem obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego o typie <i>torsade de pointes</i> . Te przypadki występowały, ale nie były ograniczone tylko do sytuacji przyjmowania dużych dawek leku (>200 mg na dobę). W większości przypadków dotyczyło to pacjentów, którzy byli leczeni z powodu bólu dużymi dawkami metadonu, podawanego wielokrotnie w ciągu doby, chociaż podobne przypadki zgłaszano u pacjentów otrzymujących dawki leku w trakcie podtrzymującego leczenia uzależnienia od opioidów (FDA, ang. <i>Food and Drug Administration</i> , 2004).
Czynniki i grupy ryzyka	Metadon należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze znanym ryzykiem wystąpienia wydłużenia odstępu QT (np. przerost mięśnia sercowego, jednoczesne leczenie lekami moczopędnymi, hipokaliemia, hipomagnezemia). U pacjentów z zaburzeniami przewodzenia w sercu, przyjmujących leki wpływające na przewodzenie w sercu oraz inne przypadki, gdzie w wywiadzie lub badaniu lekarskim stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca (FDA, ang. <i>Food and Drug Administration</i> , 2004). Wydłużenie odstępu QT zgłaszano także u pacjentów, u których wcześniej nie występowały zaburzenia serca, ale przyjmowali oni

	duże dawki metadonu. U pacjentów, u których podczas leczenia metadonem występuje wydłużenie odstępu QT należy ocenić, czy nie występują czynniki ryzyka, które można zmodyfikować, takie jak leczenie współistniejące działające na serce, leki które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe oraz leki, które mogą działać jako inhibitory metabolizmu metadonu. Jeśli metadon ma być stosowany do leczenia bólu, należy rozważyć ryzyko związane z wydłużeniem odstępu QT i zaburzeniami rytmu oraz korzyści wynikające z właściwego leczenia bólu, a także dostępność alternatywnych sposobów leczenia (Alinejad, 2015). Leczenie z zastosowaniem metadonu u pacjentów z ostrym lub przewlekłym bólem można rozpocząć tylko po rozważeniu potencjalnych korzyści leczenia przeciwbólowego lub paliatywnego, które zrównoważą ryzyko wydłużenia odstępu QT, zgłaszane podczas stosowania dużych dawek metadonu. Podczas stosowania metadonu należy ocenić osobno dla każdego pacjenta stosunek korzyści do ryzyka na podstawie kompletnego wywiadu. Jeśli pacjent zostanie zakwalifikowany do grupy ryzyka, należy uważnie monitorować stan układu sercowo-naczyniowego, w tym czy nie występuje wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia rytmu serca (FDA, ang. <i>Food and Drug Administration</i>, 2004).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Poza zgłaszaniem działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów, rutynowe działania monitorujące bezpieczeństwo farmakoterapii: • zbieranie wszystkich zgłoszeń zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii oraz odpowiednie ich rejestrowanie; • przekazywanie zgłoszonych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii do QPPV (osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) we właściwych ramach czasowych; • przygotowywanie dokumentów dla władz rejestracyjnych we właściwych ramach czasowych: - opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych podlegających obowiązkowi przyspieszonego zgłaszania - okresowych raportów o bezpieczeństwie • ciągłe monitorowanie literatury światowej oraz referencyjnych baz danych w cotygodniowym cyklu; monitorowanie literatury lokalnej w cyklach jej publikacji. • ciągłe monitorowanie profilu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do obrotu, w tym analiza danych, wykrywanie sygnałów, ocena problemu, aktualizacja informacji o leku, kontakty/współpraca z władzami rejestracyjnymi. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Nie są proponowane.
Istotne zidentyfikowane ryzyko - Depresja oddechowa	
Dowody wiążące ryzyko z przyjmowaniem leku	Depresja oddechowa wynika ze zmniejszonej wrażliwości pnia mózgu na dwutlenek węgla. Depresja oddechowa może utrzymywać

	się przez długi czas po przerwaniu stosowania metadonu. Czynniki ryzyka, które należy zidentyfikować to: dawka początkowa, stosowanie innych leków, np. alkoholu, benzodiazepin i heroiny, a także ogólny stan zdrowia pacjenta. Depresja oddechowa może wystąpić po przyjmowaniu terapeutycznych dawek analgetycznych agonistów opioidów, ale zazwyczaj nie jest istotna klinicznie, jeśli pojemność oddechowa pacjenta jest prawidłowa. Ponieważ agoniści opioidów mogą hamować głęboki oddech oraz możliwość głębokiego odetchnięcia (westchnięcia), leki z tej grupy mogą powodować niedodmę płuc, zwłaszcza u pacjentów z chorobami płuc. Jeśli podczas porodu matka otrzymywała lek z należącego do agonistów opioidów, należy uważnie obserwować czy u noworodka nie występują objawy depresji oddechowej (AHFS, ang. <i>American Hospital Formulary Service</i>, 2007).
Czynniki i grupy ryzyka	Metadon należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze stanami, którym towarzyszy hipoksja, hiperkapnia lub zmniejszoną rezerwą oddechową, jak: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub serce płucne, znaczna otyłość, zespół bezdechu sennego, obrzęk śluzowaty, kyfoskolioza, depresja ośrodkowego układu nerwowego lub śpiączka. U tych pacjentów metadon stosowany w zwykłych dawkach terapeutycznych może hamować czynność ośrodka regulującego oddychanie, z jednoczesnym zwiększeniem oporu w drogach oddechowych i bezdechem. Metadon należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i pod ścisłym nadzorem lekarza (DailyMed Plus, 2013).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Poza zgłaszaniem działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów, rutynowe działania monitorujące bezpieczeństwo farmakoterapii: • zbieranie wszystkich zgłoszeń zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii oraz odpowiednie ich rejestrowanie; • przekazywanie zgłoszonych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii do QPPV (osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) we właściwych ramach czasowych; • przygotowywanie dokumentów dla władz rejestracyjnych we właściwych ramach czasowych: - opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych podlegających obowiązkowi przyspieszonego zgłaszania - okresowych raportów o bezpieczeństwie • ciągłe monitorowanie literatury światowej oraz referencyjnych baz danych w cotygodniowym cyklu; monitorowanie literatury lokalnej w cyklach jej publikacji. • ciągłe monitorowanie profilu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do obrotu, w tym analiza danych, wykrywanie sygnałów, ocena problemu, aktualizacja informacji o leku, kontakty/współpraca z władzami rejestracyjnymi.

	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Nie są proponowane.
Istotne zidentyfikowane ryzyko - Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby	
Dowody wiążące ryzyko z przyjmowaniem leku	Przewlekła choroba wątroby występuje często u pacjentów otrzymujących metadon. Novick MD badał w 1981 roku dyspozycję tego leku u 14 pacjentów, u których potwierdzono za pomocą biopsji przewlekłą chorobę wątroby, oraz u pięciu zdrowych osób otrzymujących metadon przez długi czas. Pacjenci, w zależności od stopnia ciężkości choroby wątroby, zostali podzieleni na trzy grupy, gdzie w grupie I umieszczono pacjentów z najbardziej zaawansowaną chorobą. Jawny końcowy czas półtrwania metadonu w osoczu był dłuższy w grupie I niż w grupie II oraz III (umiarkowana i łagodna choroba wątroby, P mniejsze niż 0,01), a także niż w grupie kontrolnej (P mniejsze niż 0,05). Inne określone parametry kinetyczne w grupie I oraz w grupach II i III były takie same jak w grupie kontrolnej. U siedmiu pacjentów, z tego u pięciu z grupy I, krzywa stężenia metadonu w czasie była spłaszczona. Te dane sugerują, że u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby nie ma potrzeby modyfikacji dawki podtrzymującej metadonu (Novick DM, 1981).
Czynniki i grupy ryzyka	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby jest częste u osób uzależnionych od opioidów, ponieważ mogą występować inne czynniki przyspieszające postęp choroby. W przypadku pacjentów z marskością wątroby metabolizm metadonu jest zwolniony: występuje zwiększone ryzyko wystąpienia większego stężenia metadonu w osoczu.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Poza zgłaszaniem działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów, rutynowe działania monitorujące bezpieczeństwo farmakoterapii: • zbieranie wszystkich zgłoszeń zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii oraz odpowiednie ich rejestrowanie; • przekazywanie zgłoszonych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii do QPPV (osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) we właściwych ramach czasowych; • przygotowywanie dokumentów dla władz rejestracyjnych we właściwych ramach czasowych: - opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych podlegających obowiązkowi przyspieszonego zgłaszania - okresowych raportów o bezpieczeństwie • ciągłe monitorowanie literatury światowej oraz referencyjnych baz danych w cotygodniowym cyklu; monitorowanie literatury lokalnej w cyklach jej publikacji. • ciągłe monitorowanie profilu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do obrotu, w tym analiza danych, wykrywania sygnałów, ocena problemu, aktualizacja informacji o leku, kontakty/współpraca z władzami rejestracyjnymi.

	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Nie są proponowane.
Istotne zidentyfikowane ryzyko - Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek	
Dowody wiążące ryzyko z przyjmowaniem leku	Lek ma długi okres półtrwania i w związku z tym nie jest odpowiedni do początkowego leczenia ostrego bólu. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80% podanej dawki leku. Wydalanie nerkowe leku w niezmienionej postaci wynosi około 20% całkowitej dawki, podczas gdy wydalanie zachodzi w większości przez przewód pokarmowy w postaci nieaktywnych metabolitów, do których lek jest przekształcany w wątrobie. Opisane przypadki dwóch pacjentów z niewydolnością nerek wykazały, że stężenie metadonu w surowicy było takie same jak w przypadku prawidłowej czynności nerek. Niemniej jednak, w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się podanie mniejszej dawki początkowej i dalsze zwiększanie kolejnych dawek (Murphy EJ, 2005). Nie badano dogłębnie właściwości farmakokinetycznych metadonu u pacjentów z niewydolnością nerek. Metadon w niezmienionej postaci oraz w formie metabolitów jest w różnym stopniu wydalany przez nerki. Metadon jest zasadą ($pK_a=9,2$), więc pH błony luminalnej komórek układu moczowego może wpływać na jego ekstrakcję z osocza. Wykazano, że zakwaszenie moczu zwiększa wydalanie metadonu przez nerki. Nie ustalono dotychczas czy diureza forsowana, dializa otrzewnowa, hemodializa lub hemoperfuzja z zastosowaniem węgla zwiększają eliminację metadonu i jego metabolitów (FDA, ang. <i>Food and Drug Administration</i>, 2004).
Czynniki i grupy ryzyka	<i>Osoby w podeszłym wieku</i> Należy zachować ostrożność podczas podawania metadonu osobom w podeszłym wieku, ponieważ opisywano, że w tej populacji klirens jest zmniejszony (Charakterystyka produktu leczniczego). <i>Pacjenci z niewydolnością nerek</i> Chociaż niektóre odniesienia wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu u osób z niewydolnością nerek, inne źródła sugerują konieczność wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. Lugo (2005) zaleca, wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami metadonu w przypadku niewydolności nerek. Metadon jest stosowany w przypadku niewydolności nerek, ale taka sytuacja wymaga zastosowania szczególnych środków ostrożności, najczęściej znacznego zmniejszenia dawki (Murphy, 2005).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Poza zgłaszaniem działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów, rutynowe działania monitorujące bezpieczeństwo farmakoterapii: • zbieranie wszystkich zgłoszeń zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii oraz odpowiednie ich rejestrowanie; • przekazywanie zgłoszonych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii do QPPV (osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem

	farmakoterapii) we właściwych ramach czasowych; • przygotowywanie dokumentów dla władz rejestracyjnych we właściwych ramach czasowych; - opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych podlegających obowiązkowi przyspieszonego zgłaszania - okresowych raportów o bezpieczeństwie • ciągłe monitorowanie literatury światowej oraz referencyjnych baz danych w cotygodniowym cyklu; monitorowanie literatury lokalnej w cyklach jej publikacji. • ciągłe monitorowanie profilu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do obrotu, w tym analiza danych, wykrywanie sygnałów, ocena problemu, aktualizacja informacji o leku, kontakty/współpraca z władzami rejestracyjnymi. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Nie są proponowane.
Istotne zidentyfikowane ryzyko - Interakcje z innymi lekami	
Dowody wiążące ryzyko z przyjmowaniem leku	Dla bezpiecznego stosowania tego leku niezbędne jest zrozumienie farmakokinetyki i farmakodynamiki metadonu. Osoby uzależnione od opioidów, zażywające wiele substancji, są najbardziej narażone na ciężkie zagrażające życiu powikłania po zażyciu metadonu. Rola tych wielu substancji przy przedawkowaniu metadonu jest podkreślana jako wynik interakcji lekowych prowadzących do zagrożenia życia (Modesto-Lowe, 2010). Szczegółowy opis badań interakcji z metadonem jest w module 2.7.2 Podsumowanie farmakologii klinicznej, w podpunktach 2.7.2.2.1 Badania farmakodynamiczne, Badania interakcji farmakodynamicznych oraz w punkcie 2.7.2.2.2 Badania farmakokinetyczne, Badania interakcji farmakokinetycznych.
Czynniki i grupy ryzyka	<u>Antagoniści opioidów:</u> Nalokson i naltrekson neutralizują działania metadonu i indukują objawy abstynencji. Podobnie buprenorfina, która może wywołać objawy z odstawienia. <u>Środki działające depresyjnie na OUN:</u> Leki o ośrodkowym działaniu uspokajającym mogą powodować nasilenie depresji oddechowej, niedociśnienie, silną sedację lub śpiączkę, w związku z czym może być konieczne zmniejszenie dawki jednego lub obu produktów leczniczych. <u>Zahamowanie perystaltyki:</u> Jednoczesne stosowanie metadonu i produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit (loperamid i difenoksylat) może powodować poważne/nasilone zaparcia i zwiększać działanie depresyjne na OUN. <u>Wydłużenie odstępu QT:</u> Metadon nie powinien być stosowany w połączeniu z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, takimi jak leki przeciwwarytmiczne (sotalol, amiodaron i flekainid), leki przeciwpyschotyczne (tiorydazyna, haloperidol, sertindol i fenotiazyny), leki przeciwdepresyjne (paroksetyna, sertralina) lub antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna). <u>Inhibitory MAO:</u>

	Jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO może prowadzić do nasilonego zahamowania OUN, ciężkiej hipotonii lub bezdechu. Metadonu nie należy łączyć z inhibitorami MAO i nie należy go podawać przez dwa tygodnie po odstawieniu leku. <u>Leki przeciwbólowe:</u> Nie można oczekiwać uzyskania działania przeciwbólowego metadonu, podawanego w standardowych dawkach, u pacjentów leczonych podtrzymująco stabilną dawką metadonu, u których występują urazy fizyczne, ból pooperacyjny lub inne przyczyny ostrego bólu. Tacy pacjenci powinni otrzymywać leki przeciwbólowe, w tym opioidy, które są wskazane u innych pacjentów z podobną stymulacją nocyceptywną. <u>Interakcje diagnostyczne/laboratoryjne</u> <u>Badania opróżniania żołądka</u> Opioidowe środki przeciwbólowe mogą opóźniać opróżnianie żołądka, a tym samym podważyć wiarygodność wyników badań. <u>Obrazowanie wątroby i dróg żółciowych za pomocą technetu Tc 99m disofenin</u> Wprowadzenie technetu Tc 99m disofenin do jelita cienkiego może nie być możliwe, ponieważ opioidowe środki przeciwbólowe mogą powodować zwężenie zwieracza Oddiego i zwiększone ciśnienie w drogach żółciowych. Takie działania prowadzą do opóźnienia wizualizacji i tym samym przypominają niedrożność przewodu żółciowego wspólnego. <u>Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego</u> Ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być zwiększone; działanie to jest wtórne do depresji oddechowej, wywołanej retencją dwutlenku węgla. <u>Aktywność amylazy lub lipazy w osoczu krwi</u> Aktywność amylazy lub lipazy w osoczu krwi może być zwiększona, ponieważ stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych może powodować zwężenie zwieracza Oddiego i zwiększone ciśnienie w drogach żółciowych; znaczenie diagnostyczne oznaczania tych enzymów może być obniżone do 24 godzin po podaniu leku. <u>Badania moczu</u> Metadon może wpływać na badania moczu i dawać dodatni wynik kontroli antydopingowej. <u>Testy ciążowe</u> Metadon może zaburzać wyniki testu ciążowego w moczu.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Poza zgłaszaniem działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów, rutynowe działania monitorujące bezpieczeństwo farmakoterapii: • zbieranie wszystkich zgłoszeń zawierających dane dotyczące

	bezpieczeństwa farmakoterapii oraz odpowiednie ich rejestrowanie; • przekazywanie zgłoszonych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii do QPPV (osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) we właściwych ramach czasowych; • przygotowywanie dokumentów dla władz rejestracyjnych we właściwych ramach czasowych; - opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych podlegających obowiązkowi przyspieszonego zgłaszania - okresowych raportów o bezpieczeństwie • ciągle monitorowanie literatury światowej oraz referencyjnych baz danych w cotygodniowym cyklu; monitorowanie literatury lokalnej w cyklach jej publikacji. • ciągle monitorowanie profilu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do obrotu, w tym analiza danych, wykrywanie sygnałów, ocena problemu, aktualizacja informacji o leku kontakty/współpraca z władzami rejestracyjnymi. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Nie są proponowane.
Istotne potencjalne ryzyko - Stosowanie u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią	
Dowody wiążące ryzyko z przyjmowaniem leku	<i>Ciąża</i> Dane dotyczące stosowania metadonu podczas ciąży u kobiet są ograniczone. Dostępne dane nie wykazują zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. W przypadku matek leczonych metadonem podczas ciąży, u noworodków mogą wystąpić objawy z odstawienia lub depresja oddechowa. Generalnie, nie zaleca się podejmowania detoksykacji u pacjentek, zwłaszcza po 20 tygodniu ciąży, natomiast zaleca się leczenie podtrzymujące metadonem. Zastosowanie metadonu bezpośrednio przed lub po porodzie nie jest zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u noworodka. <i>Karmienie piersią</i> Metadon jest wydzielany do mleka matki. Dziecko może być karmione piersią jeśli dawki metadonu nie wynoszą więcej niż 20 mg na dobę. W przypadku stosowania większych dawek należy rozważyć korzyści wynikające z karmienia dziecka piersią oraz możliwe negatywne działania metadonu na dziecko. Przegląd literatury w bazie Cochrane (Minozzi 2013) miał na celu ocenę skuteczności jakiegokolwiek leczenia podtrzymującego, monoterapii lub leczenia farmakologicznego w połączeniu z interwencją psychosocjalną w porównaniu do braku interwencji, innych interwencji farmakologicznych lub psychosocjalnych, wpływu na stan zdrowia dziecka, śmiertelność noworodków, pozostanie kobiety w schemacie leczenia oraz zmniejszenie ilości i liczby przyjmowanych substancji. Do przeglądu włączono 4 badania kliniczne z udziałem 271 kobiet w ciąży. W trzech badaniach klinicznych z udziałem 223 kobiet metadon był

	porównywany z buprenorfiną (Fisher 2006; Jones 2005a; badanie MOTHER (Jones 2010). W trzecim badaniu, w którym brało udział 48 uczestniczek (Fisher 1999b) porównywano metadon z morfiną w postaci farmaceutycznej o powolnym uwalnianiu. W przypadku trzech z czterech badań klinicznych przydział do grupy był odpowiedni, a badania były podwójnie zaslepiene. W aspekcie oceny wszystkich wyników nie stwierdzono wystarczająco znaczących różnic pomiędzy metadonem i buprenorfiną lub morfiną w postaci farmaceutycznej o powolnym uwalnianiu, aby móc określić wyższość jednego ze sposobów leczenia. Podczas gdy metadon wykazywał korzyści w postaci pozostania pacjentek w schemacie leczenia, w przypadku podawania buprenorfiny u noworodków rzadziej występował zespół z odstawienia. Dodatkowo, chociaż aktualnie zakończono i opublikowano wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego badania, do którego włączono 175 kobiet, które było włączone do przeglądu, jego wyniki nie były nadal zbyt mocne, aby można było wyciągnąć decydujące wnioski. Działanie metadonu u 9 kobiet podczas ciąży oceniał także Wolff (2005). Osiem kobiet urodziło w ciągu 2 tygodni od terminu porodu (trzech chłopców), dziewiąty poród (chłopiec) był przedwczesny (21 dni). Średni czas trwania ciąży wynosił 39,7 tygodni (Odchylenie standardowe, ang. <i>Standard Deviation</i> SD=10 dni), a żaden z noworodków nie spełniał kryterium niskiej wagi urodzeniowej (średnia masa ciała = 3094, SD=368 g). Pięcioro noworodków przebywało w oddziale specjalnej opieki noworodkowej, a u czterech wystąpiły objawy z odstawienia powiązane z przyjmowaniem metadonu przez matki. Dawkę metadonu podawaną podczas ciąży należy dostosować indywidualnie, tak aby zmniejszyć ryzyko powrotu do przyjmowania heroiny oraz zapobiec wystąpieniu u niektórych kobiet zespołu z odstawienia, co opisywano w literaturze, nawet jeśli dobową dawkę metadonu pozostawiała bez zmian. Objawy zespołu z odstawienia metadonu opisywane podczas ciąży były powiązane ze znacząco mniejszym stężeniem metadonu w osoczu przed podaniem dawki, niż wartości mierzone po porodzie. Możliwe wytłumaczenie takich obserwacji u kobiet w ciąży może być następujące: 1) zmniejszona podaż metadonu oraz zmniejszone wydalenie z żółcią głównych metabolitów, a także zwiększenie klirensu nerkowego metadonu i jego metabolitów, lub 2) zwiększona eliminacja metadonu. Ze względu na mniejsze stężenia metadonu w osoczu, podczas ciąży może być konieczne zwiększenie dawek metadonu w celu osiągnięcia stężeń podtrzymujących (Pond 1985). Niewłaściwa strategia podawania metadonu podczas ciąży może także prowadzić do zaostrzenia tego stanu (Wolff 2005). U noworodków urodzonych przez matki uzależnione od metadonu występuje ryzyko wystąpienia zespołu z odstawienia opioidów, chociaż wydaje się iż ten zespół rozwija się wolniej, ma łżejszy przebieg i trwa dłużej niż zespół występujący u dzieci urodzonych przez kobiety uzależnione od heroiny (Anderson 2000). U noworodków urodzonych przez matki otrzymujące leczenie podtrzymujące metadonem obserwowano depresję oddechową i objawy z odstawienia. Noworodkowy zespół z odstawienia
--	--

	opiodów może wystąpić do 72 godzin od porodu i charakteryzuje się zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego i układu oddechowego oraz wymaga leczenia objawowego. Zespół ustępuje bez następstw. W porównaniu do dzieci urodzonych przez nieuzależnione matki, dotyczy to noworodków z niską masą urodzeniową. W publikacjach są rzadkie dowody opisujące ekspozycję niemowląt na metadon poprzez mleko karmiących matek. Stężenie metadonu w mleku kobiecym jest niskie i stabilne w czasie. Dawki metadonu od 25 do 180 mg/dobę powodują, że stężenia w mleku kobiecym są w zakresie od 27 do 260 ng/ml, co daje średnie dobowe spożycie metadonu przez dziecko wynoszące 0,05 mg (w oparciu o założenie, że dziecko spożywa około 500 ml mleka na dobę). Takie spożycie przez dziecko o masie 5 kg byłoby równoważne ze spożyciem 1% dawki dostosowanej do masy ciała matki (typowa dawka dla osoby dorosłej wynosi od 40 do 180 mg/dobę). Nawet po korekcie związanej z wolniejszym klirensiem metadonu u noworodków w porównaniu do osób dorosłych, względna dawka u noworodka nie będzie przekraczała 5% dawki dostosowanej do masy ciała matki (Glatstein 2008).
Czynniki i grupy ryzyka	Działanie teratogenne: przegląd danych opublikowanych w bazie TERIS – ang. Teratogen Information System - dotyczących stosowania metadonu podczas ciąży przeprowadzony przez eksperta wykazał, iż przyjmowanie metadonu przez kobiety w ciąży w ramach nadzorowanego programu terapeutycznego nie powoduje zagrożenia działaniem teratogennym (FDA, 2004). Wiele badań sugeruje, że w porównaniu do grupy kontrolnej noworodki urodzone przez matki uzależnione od narkotyków, leczone metadonem przez całą ciążę lub jej część, mają zmniejszony wzrost w okresie płodowym, mniejszą masę urodzeniową, mniejszą długość ciała oraz obwód głowy. Nie wydaje się, aby deficyt wzrostu utrzymywał się w dalszym dzieciństwie. Niemniej jednak, dzieci urodzone przez matki leczone metadonem podczas ciąży wykazują niewielki, ale utrzymujący się deficyt w testach psychometrycznych i behawioralnych (FDA, 2004). Działania nie teratogenne: Dzieci urodzone przez matki przyjmujące regularnie opioidy przed porodem mogą być uzależnione fizycznie. Zespół z odstawienia występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych dni po porodzie, ale jego wystąpienie może być opóźnione do dwóch tygodni. Objawy z odstawienia u noworodka obejmują drażliwość, nadmierny płacz, drżenie, nadmierne odruchy, zwiększenie częstości oddychania, częstsze oddawanie stolca, kichanie, ziewanie, wymioty i gorączkę (FDA, 2004).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Poza zgłaszaniem działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów, rutynowe działania monitorujące bezpieczeństwo farmakoterapii: • zbieranie wszystkich zgłoszeń zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii oraz odpowiednie ich

	rejestrowanie; • przekazywanie zgłoszonych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii do QPPV (osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii) we właściwych ramach czasowych; • przygotowywanie dokumentów dla władz rejestracyjnych we właściwych ramach czasowych; - opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych podlegających obowiązkowi przyspieszonego zgłaszania - okresowych raportów o bezpieczeństwie • ciągłe monitorowanie literatury światowej oraz referencyjnych baz danych w cotygodniowym cyklu; monitorowanie literatury lokalnej w cyklach jej publikacji. • ciągłe monitorowanie profilu bezpieczeństwa produktów dopuszczonych do obrotu, w tym analiza danych, wykrywanie sygnałów, ocena problemu, aktualizacja informacji o leku, kontakty/współpraca z władzami rejestracyjnymi. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Nie są proponowane.
Brakujące informacje - brak	
	Nie są proponowane środki minimalizacji ryzyka

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania wymagane przy wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Przy wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie są wymagane żadne badania dla leku Methadone hydrochloride Delfarma.

II.C.2 Inne badania dotyczące rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

Nie są wymagane żadne badania dla leku Methadone hydrochloride Delfarma.