

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 1/2020

Szanowni Państwo,

Oto pierwszy tegoroczny numer Biuletynu.

Polecamy w nim Państwa uwadze tekst opracowany przez grupę członków Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm), będący propozycją standaryzacji przeglądu polskiej literatury medycznej prowadzonego przez podmioty odpowiedzialne w celu identyfikacji publikowanych informacji o działaniach niepożądanych leków. PTBFarm przeprowadził badanie krajowej literatury medycznej, wydawanej w Polsce w 2018 r, w celu wskazania tych czasopism medycznych, które posiadają największy potencjał publikowania informacji o działaniach niepożądanych leków.

W wyniku przeprowadzonego badania powstała lista 33 wielodyscyplinarnych czasopism medycznych wydawanych w Polsce, zaproponowana przez PTBFarm jako standardowa lista rekomendowana do przeglądu dla każdego podmiotu odpowiedzialnego.

W ramach zaproponowanego standardu, dodatkowo każdy podmiot odpowiedzialny powinien przeglądać czasopisma medyczne rekomendowane dla jednego z szesnastu obszarów terapeutycznych w oparciu o osobną listę 69 czasopism medycznych. Z tej listy podmiot powinien wybrać tylko te obszary terapeutyczne, które są właściwe dla leków wprowadzonych do obrotu przez ten podmiot.

W efekcie końcowym każdy podmiot, w oparciu o standard PTBFarm, otrzymuje wytyczne dopasowane do jego portfolio, które czasopisma należy przeglądać, aby realizować obowiązek prawny przeglądu literatury medycznej w celu identyfikacji działań niepożądanych leków w sposób najbardziej efektywny.

PTBFarm planuje badania replikacyjne w celu okresowej walidacji standardu.

Drugi artykuł omawia na przykładach zgłoszeń od pacjentów, jak można byłoby korzystać z tych przypadków, biorąc pod uwagę sugestie chorych i ich opiekunów. Różnorodne doświadczenia i wiedza chorych może wskazywać na inną perspektywę i odmienne postrzeganie informacji o działaniach niepożądanych.

W Biuletynie znalazły się również aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Między innymi szereg szczegółowych wskazówek o aktualizacji i wiedzy o lekach i związanej z tym konieczności wprowadzenia zmian w charakterystykach produktów leczniczych i ulotkach dla pacjenta. Opisano w nim również wprowadzenie dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka konieczne w przypadku stosowania leków Lamtrada i Xeljanz oraz decyzję o zawieszeniu w obrocie dermatologicznego produktu leczniczego Picato i octanu ulipristalu podawanego kobietom z mięśniakami macicy.

Na zakończenie - tradycyjnie apel o zgłaszanie informacji o powikłaniach polekowych.

Liczymy na to, że zamieszczone materiały znajdują się w kręgu Państwa zainteresowań.

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Dobór czasopism medycznych wydawanych w Polsce dla celów przeglądu lokalnej literatury medycznej w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych – Standard Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm)

Selection Of Medical Journals Published In Poland For The Review Of Medical Literature In Terms Of Pharmacovigilance – Standard Of Polish Society Of Pharmacovigilance (Psp)

Anna Rymarczuk, Marek Bielski, Katarzyna Łozak, Bartłomiej Ochyra, Maciej Szewczyk, Dagmara Miernecka, Aleksandra Maj, Janusz Janiec, Marcin Kruk

Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm)

Słowa kluczowe: przegląd literatury medycznej, dobór czasopism naukowych i medycznych, standard PTBFarm, lista czasopism naukowych i medycznych do przeglądu

Streszczenie

Literatura medyczna jest istotnym źródłem informacji w procesie monitorowania profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do systematycznego przeglądu piśmiennictwa medycznego nie rzadziej niż raz w tygodniu. Z uwagi na dużą liczbę periodyków medycznych wydawanych w Polsce oraz brak wytycznych odnośnie doboru czasopism do przeglądu literatury, Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm) podjęło działania mające na celu wypracowanie standardu w tym obszarze. W artykule przedstawiono projekt PTBFarm, którego efektem jest przedstawienie standardu PTBFarm obejmującego jasne wytyczne odnośnie konstruowania listy czasopism do przeglądu krajowej literatury medycznej przez podmioty odpowiedzialne oraz końcową listę czasopism wyłonionych w tym projekcie. Artykuł zawiera szczegółowy opis projektu z podziałem na: cele projektu, metodologię, wyniki, dyskusję oraz wnioski, jak również przedstawia końcową listę czasopism wyłonionych w projekcie.

Key words: review of medical literature, selection of scientific and medical journals, PSP standard, list of scientific and medical journals for review

Summary

Medical literature is an important source of information in the process of monitoring the safety profile of medicinal products. The marketing authorization holder is obliged to review systematically the medical literature at least once a week. Due to the large number of medical journals published in Poland and lack of guidelines concerning the selection of journals, the Polish Society for Safe Pharmacotherapy (PSP) has taken action to develop a standard in this area. The article presents PSP's project, which resulted in the presentation of the PSP Standard including clear guidelines for the construction of a list of journals for the review of national medical literature by the marketing authorization holders and the final list of journals selected in this project. The article contains a detailed description of the project divided into project objectives, methodology, results, discussion and conclusions and also presents the final list of journals selected in the project.

Wprowadzenie

Przegląd literatury medycznej stanowi integralną część systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*Pharmacovigilance system*). Konieczność monitorowania czasopism naukowych jest umocowana zarówno w legislacjach krajowych, jak również na poziomie wytycznych "Guideline on Good Pharmacovigilance Practice" (GVP), w wyniku czego podmioty odpowiedzialne mają obowiązek monitorowania artykułów naukowych i medycznych w literaturze fachowej wydawanej w danym kraju w oparciu o procedury, w sposób usystematyzowany, w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych, "sytuacji specjalnych" [2] i innych informacji mających wpływ

na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego.

Przekłada się to na decyzje dotyczące produktów leczniczych podejmowane przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency; EMA*) m.in. przez wpływ na proces wykrywania sygnałów. O ile wytyczne GVP są dość precyzyjne odnośnie wielu aspektów tego procesu, o tyle dobór czasopism naukowych do celów monitorowania literatury pozostaje w gestii podmiotu odpowiedzialnego [2]. Wytyczne i przepisy krajowe w zdecydowanej większości nie odnoszą się do kwestii doboru czasopism (wyjątkiem w Europejskim Obszarze Gospodarczym (*European Economic Area; EEA*) są np. Rumunia, Słowenia, Malta, Węgry).

W Polsce wydawanych jest wiele medycznych czasopism naukowych, natomiast jak dotychczas, brak jest wytycznych prawnych oraz rekomendacji towarzystw naukowych w zakresie doboru listy czasopism analizowanych pod kątem monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w świetle istniejących wymogów prawnych.

Poniższa praca opisuje metodologię, która pozwoliła na otrzymanie listy czasopism stanowiących największe źródło informacji istotnych z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii. Wspomniana lista i przedstawione poniżej wytyczne mogą stanowić wsparcie dla podmiotów odpowiedzialnych przy konstruowaniu własnych list czasopism niezbędnych dla potrzeb procesu przeglądu lokalnej literatury medycznej.

Cele projektu

Celem projektu było opracowanie metodologii umożliwiającej stworzenie listy czasopism wydawanych w Polsce, która będzie mogła być wykorzystana przez podmioty odpowiedzialne do monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, może też być bazą do stworzenia własnej listy czasopism, wykorzystywanych dla potrzeb procesu przeglądu lokalnej literatury medycznej, który jest wymagany przez akty prawne oraz wytyczne GVP. Efekt końcowy zakładał stworzenie standardu Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii (dalej ‘Standard PTBFarm’) obejmującego sformułowanie jasnych wytycznych odnośnie konstruowania listy czasopism do wspomnianego przeglądu literatury krajowej przez podmioty odpowiedzialne na bazie końcowej listy czasopism wyłonionych w tym projekcie. Intencją prezentowanego ‘Standardu PTBFarm’ jest zapewnienie odpowiedniej jakości procesu doboru czasopism medycznych, co w konsekwencji przełoży się na bezpieczeństwo pacjentów.

Metodologia projektu:

Projekt był realizowany poprzez indywidualny wkład osób, członków PTBFarm biorących w nim udział.

Projekt podzielony był na kilka etapów. Punktem inicjującym było stworzenie wyjściowej listy czasopism do analizy, która została przygotowana w oparciu o poniższe źródła:

1. Baza GBL (Główna Biblioteka Lekarska), lista czasopism indeksowanych w ramach bazy Polska Bibliografia Lekarska (<https://www.gbl.waw.pl/>)

2. Baza Arianta, (<http://www1.ciniba.edu.pl/czasopisma/>)
3. Listy czasopism przedstawione przez uczestników projektu oraz innych członków PTBFarm

Wstępna lista składała się z 480 czasopism naukowych. Analiza w następnych etapach została przeprowadzona na podstawie danych dostępnych na stronach internetowych wydawnictw poszczególnych czasopism. Zakres analizy obejmował numery czasopism wydanych w roku wydawniczym 2018, które były dostępne na stronach internetowych wydawnictw w okresie zbierania danych do projektu.

Etap I

Etap I polegał na wyłączeniu z powyższej listy tych czasopism, które nie spełniły ustalonych przez zespół kryteriów wstępnych.

Następujące kryteria etapu I powodowały wykluczenie czasopisma z dalszej analizy:

1. Duplikaty,
2. Brak jakiegokolwiek numeru czasopisma wydanego w 2018 roku dostępnego na stronie internetowej wydawnictwa w okresie etapu I analizy (styczeń 2019 roku)
3. Tematyka czasopisma poza obszarem farmakoterapii (czasopismo uznane za ‘tematycznie nieistotne’ dla projektu w wyniku niezależnej oceny przez dwóch uczestników projektu)
4. Wydawca czasopisma spoza Polski
5. Brak informacji na stronie internetowej wydawcy o zawartości czasopisma (brak spisu treści).

W etapie I z dalszej analizy zostało wykluczonych 187 czasopism.

Etap II

W etapie II 293 czasopisma zostały poddane dalszej analizie, której celem było utworzenie bazy danych z uwzględnieniem zdefiniowanych niżej parametrów, a następnie poddanie wybranych parametrów analizie statystycznej w celu wyłonienia czasopism najbardziej wartościowych z punktu widzenia monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii (*Pharmacovigilance*).

Parametry sprawdzane i opisywane w etapie II:

- a) Zakres terapeutyczny czasopisma – był określany poprzez przyporządkowanie terminu z grupy 28 zdefiniowanych nazw zakresów terapeutycznych

możliwych do wyboru¹. Zakresy terapeutyczne były przygotowane na podstawie dziedzin lekarskich przypisanych do konsultantów krajowych. Każdemu czasopismu można było przypisać jeden bądź dwa najbardziej istotne dla niego zdefiniowane zakresy terapeutyczne. Czasopismom, których tematyka obejmowała więcej, niż dwa zdefiniowane obszary terapeutyczne przypisywano kategorię „wielodyscyplinarne”;

- b) Deklarowana przez wydawcę częstotliwość wydawania czasopisma;
- c) Ilość numerów czasopisma wydanych w 2018 roku (łącznie z suplementami);
- d) Ilość numerów czasopisma wydanych w 2018 roku, które były suplementami;
- e) Ilość abstraktów (a w przypadku braku abstraktu, tytułów artykułów) we wszystkich numerach czasopisma wydanych w 2018 roku, które zawierały informacje na temat zdarzeń niepożądanych i/lub sytuacji specjalnych monitorowanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych (dalej „sytuacja specjalna”)² [1,2] oraz produktu leczniczego niezależnie od tego, czy w tekście było odniesienie do możliwego do zidentyfikowania pacjenta, czy nie. Taka kombinacja była poszukiwana zarówno w pracach przeglądowych, jak i oryginalnych, dotyczących badań jakościowych, klinicznych i nieklinicznych tj. także wtedy, kiedy wnioski na temat stosunku korzyści do ryzyka leku można sformułować na podstawie wyników badań laboratoryjnych, w tym badań *in vitro*, zarówno dla artykułu, w którym kraj pochodzenia pierwszego autora/kraj, gdzie wystąpiło zdarzenie niepożądane to Polska, jak i inny kraj. W późniejszej analizie wartość tę określano jako „PARAMETR P”.
- f) Ilość abstraktów (a w przypadku braku abstraktu, tytułów artykułów) we wszystkich numerach czasopisma wydanych w 2018 roku, które zawierały informacje na temat możliwego do zidentyfikowania pacjenta niezależnie od terytorium oraz

niezależnie od informacji o podaniu produktu i wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub „sytuacji specjalnej”. Prace przeglądowe w tym przypadku nie były brane pod uwagę. W późniejszej analizie wartość tę określano jako „PARAMETR Q”;

- g) Ilość abstraktów (a w przypadku braku abstraktu, tytułów artykułów) we wszystkich numerach czasopisma wydanych w 2018 roku, które zawierały informacje na temat oryginalnych polskich badań przeprowadzanych z udziałem ludzi (za badania polskie uznawane były badania opisane w artykułach, w których kraj pochodzenia pierwszego autora/kraj, gdzie wystąpiło zdarzenie niepożądane to Polska). Prace przeglądowe w tym przypadku nie były brane pod uwagę. W późniejszej analizie wartość tę określano jako „PARAMETR R”;
- h) Zamieszczanie w danym czasopiśmie wyłącznie przedruków (*reprints*);
- i) Zamieszczanie w danym czasopiśmie streszczeń z konferencji;
- j) Rekomendacja czasopisma przez towarzystwo naukowe/organ kontroli leków;
- k) Obecność mechanizmu recenzji dla artykułów publikowanych w danym czasopiśmie;
- l) Obecność Rady Naukowej;
- m) Indeksowanie czasopisma w bazach: Embase, Medline i EBSCO (IPA, AMED) [8,9,10];
- n) Umieszczenie czasopisma w wykazie czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego wraz z przypisaną liczbą punktów, jeżeli dotyczy [11];
- o) Przedstawienie wytycznych dla autorów w zakresie dobrych praktyk publikowania opisów przypadków („*case reports*”).

Wybrane parametry z utworzonej w etapie II bazy danych dla 293 czasopism zostały poddane analizie statystycznej w celu wyłonienia czasopism najbardziej wartościowych z punktu widzenia monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii (Pharmacovigilance). Analiza statystyczna opierała się na przyjęciu przez zespół pracujący nad projektem założeń ogólnych i składała się z kilku etapów opisanych poniżej.

Założenia ogólne:

1. „Parametr P” z uwagi na bezpośrednie odniesienie do tematyki bezpieczeństwa produktów leczniczych został zaklasyfikowany jako kluczowy z punktu widzenia oceny czasopisma pod kątem celów projektu. Kryteria opisane wyżej jako

1. Zakresy terapeutyczne: Alergologia, Anestezjologia i intensywna terapia, Angiologia, Chirurgia, Choroby zakaźne, Dermatologia i wenerologia, Diabetologia, Endokrynologia, Gastroenterologia, Hematologia, Immunologia kliniczna, Kardiologia, Nefrologia, Neurologia, Okulistyka, Onkologia i Medycyna Paliatywna, Ortopedia, Otorinolaryngologia, Pediatria, Położnictwo i ginekologia, Psychiatria, Pulmonologia (choroby płuc), Radiologia i diagnostyka obrazowa, Reumatologia, Seksuologia, Stomatologia, Transplantologia kliniczna, Urologia

2. Sytuacje specjalne monitorowane w ramach Pharmacovigilance: stosowanie produktu leczniczego podczas ciąży lub karmienia piersią, zastosowanie „off label”, stosowanie niezgodnie z przeznaczeniem, niewłaściwe stosowanie lub nadużywanie leku, przedawkowanie, błąd w stosowaniu leku, narażenie zawodowe na działanie leku, brak skuteczności terapeutycznej, podejrzenie działania niepożądanego związanego z wadą jakościową produktu lub produktem sfałszowanym, podejrzenie przeniesienia czynnika zakaźnego przez produkt leczniczy

„Parametr Q” i „Parametr R” również uznano za istotne dla celów wyłonienia listy czasopism najbardziej wartościowych z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii. Przyjęto, że im wyższe uzyskane będą wartości parametrów P, Q i R liczonych w oparciu o abstrakt lub tytuł, tym bardziej prawdopodobne będzie, że pełny tekst artykułu może dostarczać informacje istotne z punktu widzenia monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii. Za najbardziej wartościowe dla celu projektu przyjęto współwystępowanie wysokich wartości „Parametru P” w połączeniu z wysokimi wartościami „Parametru Q” bądź wysokimi wartościami „Parametru R”, stąd w toku analizy wyników obliczano najpierw sumę punktów przypisaną do „Parametru P” i „Parametru Q”, a następnie w kolejnym etapie obliczano sumę punktów przypisanych do „Parametru P” i „Parametru R”.

- 1.1. W celu wyselekcjonowania czasopism, które dostarczają najwięcej informacji istotnych dla monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii wykorzystano wartość mediany liczoną osobno dla parametrów P, Q i R.
2. Spośród powyższych parametrów, poza trzema wymienionymi w punkcie 1, jako dodatkowe kryteria wartościujące czasopisma istotne z punktu widzenia niniejszej analizy uwzględniono:
 - Umieszczenie czasopisma w wykazie czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego wraz z przypisaną liczbą punktów, jeżeli dotyczy;
 - Rekomendację czasopisma przez towarzystwo naukowe/organ kontroli leków;
 - Zamieszczanie w danym czasopiśmie streszczeń z konferencji;
3. Końcowa lista czasopism wyłoniona w niniejszym projekcie, będąca podstawą dla Standardu PTBFarm, powinna zawierać czasopisma reprezentujące tematycznie wszystkie obszary terapeutyczne zdefiniowane w etapie II.

Wyniki

Wyniki zaprezentowano z podziałem na 4 części analizy statystycznej:

Część 1

Wyliczenie mediany parametru P wszystkich 293 czasopism pozwoliło na wyodrębnienie tych czasopism,

których wartość parametru P znajdowała się powyżej mediany (takiemu czasopismu dla parametru P została przypisana wartość „1”). Dla pozostałych czasopism dla parametru P została przypisana wartość „0”.

Wyliczenie mediany parametru Q wszystkich 293 czasopism pozwoliło na wyodrębnienie tych czasopism, dla których wartość parametru Q znajdowała się powyżej mediany (takiemu czasopismu dla parametru Q została przypisana wartość „1”). Dla pozostałych czasopism dla parametru Q została przypisana wartość „0”.

Następnie powyższe wartości przypisane dla „Parametru P” i „Parametru Q” zostały zsumowane.

W rezultacie:

- czasopisma, dla których suma wartości wyniosła 2 punkty zostały umieszczone na liście końcowej (85 czasopism),
- czasopisma, dla których suma wartości wyniosła 1 punkt zostały włączone do części 2 analizy statystycznej (patrz niżej)
- czasopisma, dla których suma wartości wyniosła 0 punktów zostały wykluczone (99 czasopism)

Część 2

Wyliczenie mediany parametru P dla skierowanych do drugiej części 109 czasopism pozwoliło na wyodrębnienie tych czasopism, których wartość parametru P znajdowała się powyżej mediany (takiemu czasopismu dla parametru P została przypisana wartość „1”). Dla pozostałych czasopism dla parametru P została przypisana wartość „0”.

Wyliczenie mediany parametru R dla skierowanych do drugiej rundy 109 czasopism pozwoliło na wyodrębnienie tych czasopism, których wartość parametru R znajdowała się powyżej mediany (takiemu czasopismu dla parametru R została przypisana wartość „1”). Dla pozostałych czasopism dla parametru R została przypisana wartość „0”.

Następnie powyższe wartości przypisane dla „Parametru P” i „Parametru R” zostały zsumowane. W rezultacie:

- czasopisma, dla których suma wartości wyniosła 2 punkty zostały zakwalifikowane do kolejnego etapu polegającego na „analizie małych wartości” opisaną poniżej (15 czasopism),
- czasopisma, dla których suma wyniosła 1 lub 0 punktów zostały wykluczone z dalszej analizy (odpowiednio: 61 oraz 33 czasopisma)

Część 3 - Analiza „małych wartości”

Piętnaście czasopism wyłonionych w ramach części drugiej zostało poddanych analizie pod kątem następujących kryteriów wykluczających:

- czasopismo nie jest umieszczone w wykazie czasopism naukowych MNiSW, a zarazem
- w czasopiśmie nie są zamieszczane streszczenia z konferencji, a zarazem
- czasopismo nie jest rekomendowane przez towarzystwo naukowe/organ kontroli leków
- W rezultacie tego etapu analizy:
- czasopisma, które nie spełniały przynajmniej jednego z wymienionych warunków wykluczających zostały umieszczone na liście końcowej (13 czasopism);
- czasopisma poddane analizie na tym etapie, które spełniały powyższe 3 warunki równocześnie zostały wykluczone z listy końcowej (2 czasopisma).

Część 4 - Analiza brakujących obszarów terapeutycznych

Dziewięćdziesiąt osiem czasopism włączonych do listy końcowej na podstawie analizy statystycznej opisanej w punktach a, b i c powyżej zostało następnie poddanych analizie pod kątem przyjętego założenia nr 3, w świetle którego ostateczna lista czasopism wyłoniona w niniejszym projekcie, będąca bazą dla Standardu PTBFarm, powinna zawierać czasopisma reprezentujące tematycznie wszystkie obszary terapeutyczne zdefiniowane w etapie II.

W tej części zostały zidentyfikowane 4 obszary terapeutyczne, które na liście końcowej nie były reprezentowane przez żadne czasopismo: angiologia, seksuologia, stomatologia oraz radiologia i diagnostyka obrazowa. Dla wymienionych obszarów terapeutycznych została wyselekcjonowana z bazy 293 czasopism poddawanych analizie lista dostępnych czasopism reprezentujących te obszary.

W przypadku dostępności więcej niż jednego czasopisma reprezentującego jeden z powyższych 4 obszarów terapeutycznych dobór czasopisma do listy końcowej został przeprowadzony w oparciu o następujące kryteria (w kolejności):

- największa wartość wyniku analizy w pierwszej części (suma wartości punktów dla parametrów „P”+”Q”)
- w przypadku uzyskania przez analizowane cza-

pisma równej wartości – większa liczba punktów w drugiej części (suma wartości punktów dla parametrów „P” i „R”)

- w przypadku uzyskania przez analizowane czasopisma równej wartości – większa liczba niespełnionych warunków w ramach „analizy małych wartości”.

W rezultacie 4 czasopisma reprezentujące brakujące obszary terapeutyczne (po 1 dla każdego brakującego obszaru) zostały ujęte na liście końcowej.

Do listy końcowej dodano także czasopismo Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: „Almanach” wraz z „Biuletynem bezpieczeństwa produktów leczniczych”, pomimo że nie zostało ono zakwalifikowane w ramach przyjętych kryteriów, zostało ocenione jako źródło cennych informacji i wytycznych pochodzących od Urzędu Rejestracji.

W wyniku wszystkich etapów analizy opisanych powyżej lista końcowa zawiera 103 czasopisma wymienione poniżej (Tabela 1).

Dyskusja

Literatura medyczna jest bardzo ważnym źródłem informacji w procesie analizy stosunku korzyści do ryzyka warunkującym cykl życia produktu leczniczego. Dane pochodzące z procesu monitorowania piśmiennictwa naukowego mają znaczący i bezpośredni wpływ na jakość danych na temat bezpieczeństwa produktu zamieszczanych m.in. w okresowych raportach bezpieczeństwa.

Dotychczasowe doświadczenia w tym obszarze wskazują na to, że informacje zawarte w literaturze naukowej i medycznej umożliwiają identyfikację działań niepożądanych produktów leczniczych i tym samym odgrywają znaczącą rolę w procesie wykrywania sygnałów bezpieczeństwa i analizy profilu bezpieczeństwa leków. Do przykładów identyfikacji sygnału bezpieczeństwa na podstawie danych z literatury medycznej należy zwiększone ryzyko replikacji wirusa u pacjentów z AIDS przez zastosowanie GM-CSF bez ochrony antyretrowirusowej, czy „zespół wiotkiej tęczówki” u pacjentów leczonych tamsulozyną [12]. Literatura medyczna jest także źródłem informacji na temat wycofania z obrotu produktów leczniczych z powodu działań niepożądanych [13].

Zasadność procesu przeglądu literatury medycznej pod kątem monitorowania bezpieczeństwa stosowania

produktów leczniczych nie budzi wątpliwości i jest obowiązkiem każdego podmiotu odpowiedzialnego wynikającym w przepisów prawa.

Zgodnie z wytycznymi zawartymi w module VI „*Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices*” (GVP), podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do monitorowania literatury medycznej w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w formie usystematyzowanej i udokumentowanej.

Przegląd literatury medycznej powinien obejmować bazy danych takie jak np. MEDLINE czy Embase [8,9], ale również czasopisma lokalne w krajach, w których podmiot odpowiedzialny posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla swoich produktów. Właściwy dobór czasopism do tego przeglądu dla poszczególnych leków leży w gestii podmiotu odpowiedzialnego. Na rynku polskim, na którym wydawanych jest około 500 czasopism medycznych wyselekcjonowanie tych odpowiednich do celów monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii nie jest zadaniem prostym. Jak dotychczas nie są dostępne żadne rekomendacje towarzystw naukowych bądź organów regulatorowych w tej dziedzinie. Takie rekomendacje nie są powszechne w innych krajach europejskich, niemniej są one dostępne np. w Rumunii, Słowenii na Malcie, czy na Węgrzech.

Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm) będąc stowarzyszeniem eksperckim i opiniotwórczym w zakresie bezpieczeństwa farmakoterapii podjęło działania mające na celu wypracowanie standardu w tym obszarze. Niniejszy projekt został przeprowadzony w celu stworzenia *Standardu PTBFarm* obejmującego sformułowanie jasnych wytycznych odnośnie tworzenia listy czasopism do przeglądu medycznej literatury krajowej przez podmioty odpowiedzialne.

Ostateczna lista wyłoniona w projekcie liczy 103 czasopisma wymienione poniżej (Tabela 1). Czasopisma zamieszczone na liście końcowej są przyporządkowane do obszarów terapeutycznych bądź określone jako wielodyscyplinarne w przypadku, gdy ich tematyka odnosi się do więcej niż 2 obszarów terapeutycznych. Standard PTBFarm dla podmiotów odpowiedzialnych zakłada przegląd wszystkich czasopism z przypisaną na liście końcowej kategorią „wielodyscyplinarne” oraz dobór czasopism z określonych grup terapeutycznych zgodnie z profilem produktów danego podmiotu odpowiedzialnego.

Na poszczególnych etapach analizy weryfikacji zostało poddanych bardzo wiele parametrów charakteryzu-

jących czasopisma. W przypadku badania ‘Parametru P’ warto doprecyzować, że za „lek” przyjmowano nazwę handlową, nazwę substancji czynnej, ale także klasy produktów (np. statyny), jak również słowo „lek” czy „terapia” itp., włączając leki będące w fazie badań klinicznych. Wykluczone były: kosmetyki, wyroby medyczne oraz suplementy, które nie są przedmiotem legislacji dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych. Ostatecznie ‘Parametr P’, z uwagi na bezpośrednie odniesienie do tematyki bezpieczeństwa leków, został zaklasyfikowany jako kluczowy z punktu widzenia oceny czasopisma pod kątem celów projektu. Niemniej na podkreślenie zasługują także „Parametr Q”, który odnosi się do treści zawierających informacje na temat konkretnego pacjenta i „Parametr R” odnoszący się do informacji na temat oryginalnych polskich badań przeprowadzanych z udziałem ludzi. W przypadku ‘Parametru R’ wykluczane były badania, których tematyka znajdowała się poza kontekstem terapeutycznym. Z uwagi na fakt, iż niewiele jest czasopism, które uzyskałyby jednocześnie wysokie wartości parametrów „P”, „Q” i „R” (czyli wiele opisów pojedynczych przypadków i wiele opisów oryginalnych badań pochodzących z Polski oraz wiele artykułów poruszających kwestie bezpieczeństwa farmakoterapii) nie zdecydowano się na selekcję czasopism na podstawie sumy punktów przypisanych do „Parametru P”, „Parametru Q” i „Parametru R” jednocześnie. Natomiast najbardziej wartościowe dla celu projektu okazało się współwystępowanie wysokich wartości „Parametru P” w połączeniu z wysokimi wartościami „Parametru Q” bądź wysokimi wartościami „Parametru R”, stąd w toku analizy wyników wyselekcjonowano najpierw grupę czasopism w oparciu o sumę punktów przypisaną do „Parametru P” i „Parametru Q”, a następnie w kolejnym etapie wyselekcjonowano kolejną grupę czasopism w oparciu o sumę punktów przypisanych do „Parametru P i „Parametru R”, odzwierciedlając gradację ważności poszczególnych parametrów dla osiągnięcia celu projektu.

Oprócz wspomnianych parametrów „P”, „Q” i „R” analizie poddawano szereg innych parametrów (patrz powyżej: „Metodologia projektu”). Spośród pozostałych parametrów jako dodatkowe kryteria wartościujące czasopisma istotne z punktu widzenia niniejszej analizy uwzględniono: „umieszczenie czasopisma w wykazie czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego wraz z przypisaną liczbą punktów, jeżeli dotyczy”, „rekomendację czasopisma przez towarzystwo naukowe/organ kontroli leków”

oraz „zamieszczanie w danym czasopiśmie streszczeń z konferencji”. Streszczenia z konferencji często zawierają opisy przypadków bądź opisy lokalnych badań i w związku z tym są potencjalnym cennym źródłem informacji w procesie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

W związku z aktualizacją wykazu czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego wraz z przypisaną liczbą punktów z dnia 31 lipca 2019 roku, parametr ten został ponownie zweryfikowany już po zamknięciu włączania danych do projektu, tak aby z uwzględnić dane dostępne na aktualnej liście. Pragnąc skomentować pozostałe analizowane parametry stwierdzamy, że nie zidentyfikowano żadnego czasopisma spełniającego kryterium „zamieszczanie w danym czasopiśmie wyłącznie przedruków (*reprints*)”, natomiast niemalże wszystkie czasopisma spełniały parametr „obecność mechanizmu recenzji dla artykułów publikowanych w danym czasopiśmie”. Z kolei analiza parametru „obecność Rady Naukowej” doprowadziła do konkluzji, że termin „rada naukowa” w wersji angielskiej nie ma jednoznacznego tłumaczenia i potencjalnie występuje w wielu formach (np. „*Scientific Board*”, „*Advisory Board*”), co utrudnia jednoznaczne przypisanie znaczenia do tego terminu.

Obecność czasopisma w globalnych bazach: Embase, Medline i EBSCO (IPA, AMED) [8,9,10] nie ma bezpośredniego wpływu na zasadność umieszczenia czasopisma na liście końcowej w ramach niniejszego projektu. Analizując kolejny parametr z niedosytem poczyniono obserwację, że nieczęstą praktyką jest zamieszczanie wytycznych dla autorów w zakresie dobrych praktyk publikowania opisów przypadków („*case reports*”). Zachęcamy wydawnictwa do zmiany podejścia w tym temacie, gdyż mogłoby to się wpłynąć na poprawę jakości raportów literaturowych i przyczynić się do wzrostu bezpieczeństwa pacjentów.

Końcowa lista czasopism wyłoniona w niniejszym projekcie, będąca bazą dla Standardu PTBFarm, zawiera 102 czasopisma z podziałem na 33 czasopisma „wielodyscyplinarne” i 69 czasopism reprezentujących tematycznie wszystkie obszary terapeutyczne zdefiniowane w etapie II oraz dodatkowo czasopismo „Almanach” wraz z „Biuletynem bezpieczeństwa produktów leczniczych”, które mimo iż nie uzyskało kwalifikacji w wyniku powyższej analizy statystycznej jest rekomendowane przez PTBFarm jako źródło informacji o tematyce bezpieczeństwa farmakoterapii pochodzących od organu kontroli leków (Tabela 1). Jest to lista dość obszerna, jednakże biorąc pod uwagę

listę wyjściową projektu, jak również zdefiniowany Standard PTBFarm dla podmiotów odpowiedzialnych, który zakłada przegląd wszystkich czasopism z przypisaną na liście końcowej kategorią „wielodyscyplinarne” oraz dodatkowo dobór czasopism z określonych grup terapeutycznych zgodnie z profilem produktów danego podmiotu odpowiedzialnego, lista wydaje się być optymalna pod względem liczby czasopism. Mamy nadzieję, że będzie ona cennym narzędziem wspierającym rozwój systemu monitorowania bezpieczeństwa leków.

Pragnęliśmy dokonać porównania niniejszego projektu w celu wychwycenia podobieństw i różnic z innymi projektami, jednakże nie znaleźliśmy publikacji odnoszących się do analogicznych projektów. Według naszej wiedzy to jest pierwsza analiza tego typu. Liczymy na kontynuację tego projektu w celu dokonywania aktualizacji listy czasopism w przyszłości, jak również w celu wprowadzania ulepszeń do metodologii projektu.

Metodologia przyjęta w niniejszym projekcie pozwoliła osiągnąć zakładane cele, pozwoliła także na poczynienie szeregu spostrzeżeń mogących mieć wpływ na wykorzystanie czasopism jako źródła informacji związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii, niemniej wynikały z niej także pewne ograniczenia. Z uwagi na obszerność materiału analizie poddawana była jedynie treść abstraktów, a nie pełnych artykułów. Badane były treści dostępne na stronach internetowych wydawnictw poszczególnych czasopism, z pominięciem informacji dostępnych wyłącznie w wydaniach drukowanych. Precyzyjne i ściśle zdefiniowane wytyczne odnośnie poszczególnych parametrów pozwoliły na zminimalizowanie subiektywnej interpretacji treści, jednak nie było możliwe jej całkowite wyeliminowanie. Uważamy, że w kolejnych edycjach warto rozważyć możliwość zautomatyzowania procesu. W niniejszym projekcie parametry „P”, „Q” i „R” opisane powyżej były badane indywidualnie, niezależnie od siebie. W ramach aktualizacji cenne byłoby zebranie danych na temat jednoczesnego występowania treści badanych w ramach „Parametru P” i „Parametru Q” w poszczególnych artykułach.

Wnioski

W wyniku wszystkich etapów analizy opisanych powyżej została stworzona końcowa lista czasopism, która będzie mogła być wykorzystana przez podmioty odpowiedzialne do stworzenia własnej listy

czasopism, wykorzystywanych dla potrzeb procesu przeglądu lokalnej literatury medycznej w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

Lista końcowa, będąca bazą dla Standardu PTB-Farm, zawiera 103 czasopisma wymienione poniżej (Tabela 1), wśród których dla każdego z obszarów terapeutycznych zdefiniowanych w etapie II znajduje się przynajmniej jedno reprezentujące ten obszar czasopismo.

Standard PTBFarm dla podmiotów odpowiedzialnych zakłada konieczność przeglądu wszystkich czasopism z przypisaną na liście końcowej kategorią „wielodyscyplinarne” (33 czasopisma) oraz konieczny dobór dodatkowych czasopism z listy 69 pozostałych cza-

sopism z określonych grup terapeutycznych zgodnie z profilem produktów danego podmiotu odpowiedzialnego. Służy to zapewnieniu efektywnego procesu identyfikacji niepożądanych działań leków i sygnałów, publikowanych w lokalnych czasopismach medycznych. Dodatkowo każdy podmiot odpowiedzialny powinien uwzględnić w przeglądzie „Almanach” wraz z „Biuletynem bezpieczeństwa produktów leczniczych”. W efekcie końcowym każdy podmiot odpowiedzialny będzie tworzył własną unikalną listę czasopism do przeglądu w oparciu o możliwość wykorzystania standardu PTBFarm.

Tabela 1. Końcowa lista czasopism spełniających kryteria Standardu Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm)

Lp	Nazwa czasopisma	Standard PTBFARM	Zakres terapeutyczny czasopisma 1	Zakres terapeutyczny czasopisma 2
CZASOPISMA WIELODYSCIPLINARNE				
1	ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
2	ADVANCES IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
3	EUROPEAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
4	ANNALES ACADEMIAE MEDICAE SILESIENSIS	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
5	ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
6	ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE - CIVILIZATION DISEASES	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
7	ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
8	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
9	FARMACJA POLSKA	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
10	FARMACJA WSPÓŁCZESNA	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
11	GERIATRIA	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
12	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
13	JOURNAL OF PRE-CLINICAL AND CLINICAL RESEARCH	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
14	LEKARZ RODZINNY	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
15	LEKARZ WOJSKOWY	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
16	MEDICAL RESEARCH JOURNAL	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
17	MEDICAL TRIBUNE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
18	MEDTUBE SCIENCE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
19	MEDYCYNĄ PO DYPLOMIE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
20	MEDYCYNĄ PRAKTYCZNA	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
21	MEDYCYNĄ RODZINNA	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND

22	MEDYCYNĄ WIEKU ROZWOJOWEGO (ENG: Developmental Period Medicine)	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
23	NUCLEAR MEDICINE REVIEW	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
24	POLISH ANNALS OF MEDICINE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
25	POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
26	POLISH JOURNAL OF MICROBIOLOGY	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
27	POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
28	POMERANIAN JOURNAL OF LIFE SCIENCES	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
29	POSTĘPY NAUK MEDYCZNYCH	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
30	PROGRESS IN HEALTH SCIENCES	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
31	PRZEGLĄD LEKARSKI	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
32	PRZYPADKI MEDYCZNE.PL	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
33	WIADOMOŚCI LEKARSKIE	Standard - wielodyscyplinarne	Wielodyscyplinarne	ND
CZASOPISMA PRZYPISANE DO OKREŚLONYCH GRUP TERAPEUTYCZNYCH				
1	ALERGIA ASTMA IMMUNOLOGIA	Standard - obszar terapeutyczny	Alergologia	Immunologia kliniczna
2	ANESTEZJOLOGIA I INTENSYWNA TERAPIA (Anaesthesiology Intensive Therapy)	Standard - obszar terapeutyczny	Anestezjologia i intensywne terapię	ND
3	ANESTEZJOLOGIA I RATOWNICTWO	Standard - obszar terapeutyczny	Anestezjologia i intensywne terapię	ND
4	ACTA ANGIOLOGICA*	Standard - obszar terapeutyczny	Angiologia	ND
5	KARDIOCHIRURGIA I TORAKOCHIRURGIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Chirurgia	Kardiologia
6	POLSKI PRZEGLĄD CHIRURGICZNY	Standard - obszar terapeutyczny	Chirurgia	ND
7	FORUM ZAKAŻEŃ	Standard - obszar terapeutyczny	Choroby zakaźne	Immunologia kliniczna
8	DERMATOLOGIA ESTETYCZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
9	DERMATOLOGIA I KOSMETOLOGIA PRAKTYCZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
10	DERMATOLOGIA PO DYPLOMIE	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
11	DERMATOLOGIA PRAKTYCZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
12	FORUM DERMATOLOGICUM	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
13	NASZA DERMATOLOGIA ONLINE	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
14	POSTĘPY DERMATOLOGII I ALERGOLOGII (ENG: Advances in Dermatology and Allergology)	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	Alergologia
15	PRZEGLĄD DERMATOLOGICZNY	Standard - obszar terapeutyczny	Dermatologia i wenerologia	ND
16	DIABETOLOGIA KLINICZNA/ CLINICAL DIABETOLOGY	Standard - obszar terapeutyczny	Diabetologia	ND
17	DIABETOLOGIA PO DYPLOMIE	Standard - obszar terapeutyczny	Diabetologia	ND
18	DIABETOLOGIA PRAKTYCZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Diabetologia	ND

19	PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM	Standard - obszar terapeutyczny	Diabetologia	Endokrynologia
20	ENDOKRYNOLOGIA PEDIATRYCZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Endokrynologia	ND
21	ENDOKRYNOLOGIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Endokrynologia	ND
22	PRZEGLĄD GASTROENTEROLOGICZNY	Standard - obszar terapeutyczny	Gastroenterologia	ND
23	HEMATOLOGIA	Standard - obszar terapeutyczny	Hematologia	ND
24	CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY	Standard - obszar terapeutyczny	Immunologia kliniczna	ND
25	JOURNAL OF RARE CARDIOVASCULAR DISEASES	Standard – obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
26	ADVANCES IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	Chirurgia
27	Arterial Hypertension /NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
28	CARDIOLOGY JOURNAL	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
29	FOLIA CARDIOLOGICA	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
30	FOLIA CARDIOLOGICA EXCERPTA	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
31	KARDIOLOGIA INWAZYJNA	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	Chirurgia
32	KARDIOLOGIA PO DYPLOMIE	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
33	KARDIOLOGIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Kardiologia	ND
34	FORUM NEFROLOGICZNE	Standard - obszar terapeutyczny	Nefrologia	ND
35	NEFROLOGIA I DIALIZOTERAPIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Nefrologia	ND
36	MEDYCYNĄ PRAKTYCZNA - NEUROLOGIA	Standard - obszar terapeutyczny	Neurologia	ND
37	NEUROLOGIA I NEUROCHIRURGIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Neurologia	ND
38	KLINIKA OCZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Okulistyka	ND
39	MAGAZYN LEKARZA OKULISTY	Standard - obszar terapeutyczny	Okulistyka	ND
40	OKULISTYKA	Standard - obszar terapeutyczny	Okulistyka	ND
41	OKULISTYKA PO DYPLOMIE	Standard - obszar terapeutyczny	Okulistyka	ND
42	OPHTHATHERAPY. TERAPIE W OKULISTYCE	Standard - obszar terapeutyczny	Okulistyka	ND
43	MEDYCYNĄ PALIATYWNA	Standard - obszar terapeutyczny	Onkologia i medycyna paliatywna	ND
44	NOWOTWORY - JOURNAL OF ONCOLOGY	Standard - obszar terapeutyczny	Onkologia i medycyna paliatywna	ND

45	ONCOREVIEW	Standard - obszar terapeutyczny	Onkologia i medycyna paliatywna	ND
46	ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ - EDUKACJA	Standard - obszar terapeutyczny	Onkologia i medycyna paliatywna	ND
47	CHIRURGIA NARZĄDÓW RUCHU I ORTOPEDIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Ortopedia	ND
48	OTORYNOLARYNGOLOGIA - PRZEGLĄD KLINICZNY	Standard - obszar terapeutyczny	Otorynolaryngologia	ND
49	POLSKI PRZEGLĄD OTORYNOLARYNGOLOGICZNY	Standard - obszar terapeutyczny	Otorynolaryngologia	Chirurgia
50	FORUM PEDIATRII PRAKTYCZNEJ	Standard - obszar terapeutyczny	Pediatria	ND
51	MEDYCINA PRAKTYCZNA - PEDIATRIA	Standard - obszar terapeutyczny	Pediatria	ND
52	PEDIATRIA I MEDYCINA RODZINNA	Standard - obszar terapeutyczny	Pediatria	ND
53	PEDIATRIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Pediatria	ND
54	STANDARDY MEDYCZNE	Standard - obszar terapeutyczny	Pediatria	Chirurgia
55	MEDYCINA PRAKTYCZNA - GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO	Standard - obszar terapeutyczny	Położnictwo i ginekologia	ND
56	CURRENT GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Standard - obszar terapeutyczny	Położnictwo i ginekologia	Onkologia i medycyna paliatywna
57	GINEKOLOGIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Położnictwo i ginekologia	ND
58	PRZEGLĄD MENOPAUZALNY	Standard - obszar terapeutyczny	Położnictwo i ginekologia	Endokrynologia
59	MEDYCINA PRAKTYCZNA - PSYCHIATRIA	Standard - obszar terapeutyczny	Psychiatria	ND
60	POSTĘPY PSYCHIATRII I NEUROLOGII	Standard - obszar terapeutyczny	Psychiatria	Neurologia
61	PSYCHIATRIA I PSYCHOLOGIA KLINICZNA	Standard - obszar terapeutyczny	Psychiatria	ND
62	PSYCHIATRIA POLSKA	Standard - obszar terapeutyczny	Psychiatria	ND
63	ADVANCES IN RESPIRATORY MEDICINE	Standard - obszar terapeutyczny	Pulmonologia (choroby płuc)	Alergologia
64	POLISH JOURNAL OF RADIOLOGY*	Standard - obszar terapeutyczny	Radiologia i diagnostyka obrazowa	ND
65	REUMATOLOGIA	Standard - obszar terapeutyczny	Reumatologia	ND
66	PRZEGLĄD SEKSUOLOGICZNY*	Standard - obszar terapeutyczny	Seksuologia	ND
67	JOURNAL OF STOMATOLOGY – CZASOPISMO STOMATOLOGICZNE*	Standard - obszar terapeutyczny	Stomatologia	ND

68	ANNALS OF TRANSPLANTATION	Standard - obszar terapeutyczny	Transplantologia kliniczna	ND
69	CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF UROLOGY	Standard - obszar terapeutyczny	Urologia	ND
CZASOPISMA DODATKOWE				
1	„ALMANACH” WRAZ Z „BIULETYNEM BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH”	Standard - periodyk organu nadzoru	ND	ND

*czasopismo umieszczone na liście w ramach uzupełnienia brakującego obszaru terapeutycznego.

ND – nie dotyczy

Składamy podziękowania wszystkim zaangażowanym osobom, zarówno członkom PTBFarm jak i ekspertom zewnętrznym, którzy wspierali realizację tego projektu na różnych etapach. W szczególności dziękujemy za cenne opinie i ekspertyzę Radzie Naukowej PTBFarm w składzie: Prof. dr hab. n. med. Anna Jabłeczka, Prof. dr hab. n. med. Anna Machoy-Mokrzyńska, Prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel, Prof. dr hab. n. farm. Anna Wiela-Hojeńska, Dr hab. n. med. Jarosław Woroń.

Piśmiennictwo:

- Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency, 12 May 2015; EMA/161530/2014
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)
- Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)
- DYREKTYWA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi
- Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków
- ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) NR 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady

- U S T A W A z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne; Dz. U. 2001 Nr 126 poz. 1381
- Medline: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>
- Embase: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research/embase-coverage-and-content>
- Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency, Description of the Journal/Reference databases used; 21 December 2016; EMA/141813/2015, Rev 2*
- Komunikat Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 31 lipca 2019 r. w sprawie wykażu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych wraz z przypisaną liczbą punktów
- Helena Pontes · Mallorie Cle'ment · Victoria Rollason; Safety Signal Detection: The Relevance of Literature Review; Drug Saf (2014) 37:471–479
- Igho J. Onakpoya*, Carl J. Heneghan and Jeffrey K. Aronson; Post-marketing withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature; Onakpoya et al. BMC Medicine (2016)
- Supriya Desai; preparing for a new time in medical literature monitoring – exploring the regulatory initiatives, technological trends and more...; Pharmacovigilance Review · Volume 9 Number 1 · 2016
- Walewska Zielecka B.1, Religioni U.1*, Religioni M.2; Monitoring of adverse drug reactions – the new regulations in Poland; Prog Health Sci 2013, Vol 3, No 2

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Anna Rymarczuk, Marek Bielski, Katarzyna Łozak, Bartłomiej Ochyra, Maciej Szewczyk, Dagmara Miernecka, Aleksandra Maj, Janusz Janiec, Marcin Kruk

Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii (PTBFarm)

e-mail: biuro@ptbfarm.pl

W stronę pacjenta

In Favor Of Patients

dr Agata Maciejczyk, Tatiana Ukhaliuk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, pacjent*

Streszczenie

Praca w interesie pacjenta jest głównym i niepodważalnym celem systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dwa główne elementy, tworzące fundament tego mechanizmu, czyli udział osób wykonujących zawody medyczne oraz pacjentów, muszą być ze sobą nierozłączne. Podstawowymi krokami ku zwiększeniu bezpieczeństwa pacjenta są poprawa systemu służby zdrowia oraz większe zaangażowanie lekarzy i zmiana ich podejścia do pacjenta. Powinni oni wykazywać większą empatię i wsłuchiwać się w problemy pacjenta, a także aktywnie wskazywać wiarygodne źródła zawierające rzetelną informację o leku i terapii.

Key words: *Pharmacovigilance, patient*

Summary

Service in the interest of the patient is the main and unquestionable purpose of the pharmacovigilance system. The two main elements that form the foundation of this mechanism, namely the participation of healthcare professionals and patients, must be inseparable from each other. The basic steps to increase patient safety are the repair of the health care system and greater involvement of physicians and a change in their attitude to the patient. They should show greater empathy and listen to the patient's health problems, as well as proactively indicate reliable sources containing honest information about the medicines and therapy

Od początku istnienia systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wiadomo, że jego pierwszym i ostatnim ogniwem jest fachowy pracownik opieki zdrowotnej - jako osoba zbierająca i przekazująca dane i jednocześnie otrzymująca uaktualnione informacje o leku. Od zawsze deklarowano, że system ma służyć pacjentowi. Od wielu lat starano się też dostrzec i wzmocnić rolę pacjenta.

Krokiem prawnym ułatwiającym jego zaangażowanie było nadanie w roku 2012, we wszystkich państwach członkowskich, choremu i jego opiekunowi uprawnień do bezpośredniego zgłaszania niepożądanych działań leków (ndl). Trzeba też pamiętać, że rozwiązania takie przyjęto w wielu krajach już w latach 60-tych XX w (np. USA, Australia).

Wytyczne unijne nakazują traktowanie zgłoszeń ndl od pacjentów na równi ze zgłoszeniami od lekarzy czy farmaceutów i zalecają ich ocenę według tej samej metodologii.

Na temat udziału pacjentów w systemie nadzoru i samym procesie terapii powstało wiele prac, przewodników, deklaracji. Rola pacjentów wydaje się ważna i coraz rzadziej kwestionowana. Na znaczenie zaangażowania chorych wskazywały wszystkie dotychczas wydane deklaracje z Erice, w tym ostatnia z roku 2019. Trzy z dziesięciu dezyderatów sformułowanych

w Erice w ubiegłym roku dotyczyły tego zagadnienia i stanowiły apel by:

- uznać opisy przypadków, także tych przekazanych przez pacjentów, za ważne, wartościowe źródło informacji o szkodach, jakie może przynieść stosowanie produktów leczniczych i wyrobów medycznych.
- uznać pacjentów i ich opiekunów za pełnoprawnych uczestników systemu, nie gorszych od fachowych pracowników opieki zdrowotnej, postrzegać ich jako stronę w ocenie wszystkich aspektów terapii.
- ugruntować (lub stworzyć) i stale rozwijać skuteczną wymianę informacji, z pacjentami i innymi uczestnikami systemu, na temat korzyści i ryzyka interwencji, by stworzyć bazę do podejmowania decyzji terapeutycznych [1].

Tyle teoria, a jak wygląda praktyka? Bez powoływania się na jakiegokolwiek badania można powiedzieć, że bardzo różnie.

Obraz, jaki rysuje się po rozmowach z pacjentami i czytaniu ich listów nie wygląda optymistycznie, chociaż można założyć (bo taka wiedza zawarta jest w podręcznikach), że osoba zadowolona rzadziej dzieli się swoimi opiniami niż osoba, która ma zastrzeżenia, pretensje, czuje się zlekceważona.

Oto krótki fragment pisma pacjenta, przekazany do Urzędu w ubiegłym roku (w oryginalnym brzmieniu): „Piszę do Państwa gdyż nie wiem, do kogo mam się zwrócić o wyjaśnienie mi wątpliwości dotyczących reakcji mojej lekarki tzw. „pierwszego kontaktu”, która na zgłaszane przeze mnie informacje o wystąpieniu działań niepożądanych po kilku zmianach leków stwierdziła, że ja chcę być „mądrzejszy od lekarza”. A Pani kardiolog na informację, że informacje o wystąpieniu działań niepożądanych powodowały kilkukrotną zmianę leków obniżających ciśnienie, że „ulotek dla pacjentów dołączanych do leków nie należy czytać” [sic! przyp. red.]. Dlatego aktualnie w obawie przed reakcją lekarki wolę o nic nie pytać i o skutkach ubocznych nie informować”. List jest długi, zawiera wiele danych o stosowanych lekach i procesie terapeutycznym, w tym pobycie w szpitalu i kończy się pytaniem: „Gdzie mam się zgłosić i kto może mi pomóc rozwiązać moje problemy medyczne skoro nie mogę ich rozwiązać w kontakcie z lekarzem pierwszego kontaktu?”. Oczywiście poznaliśmy w tym przypadku punkt widzenia tylko jednej strony i dlatego trudno jednoznacznie i bez wahania ocenić sytuację. Można jednak wyciągnąć jeden wniosek- zawiodła komunikacja. Nie rozstrzygniemy, czy winne są cechy osobowościowe rozmówców, długa kolejka pacjentów pod drzwiami gabinetu czy też inne czynniki.

Przykład ten pokazuje typowe problemy wymagające rozwiązania.

Nad jednym z nich od lat głowią się eksperci z różnych dziedzin - jak redagować informację o leku, by z jednej strony była rzetelna, a z drugiej nie straszyła chorego i nie zniechęcała go do terapii. Niestety jak dotąd nie znaleziono rozwiązania.

Drugim, niezwykle istotnym jest nauka rozmowy z pacjentem. W przestrzeni publicznej można znaleźć wypowiedzi młodych lekarzy, którzy skarżą się, że na studiach nie mają zajęć, w zadowalającym stopniu przygotowujących do rozmowy z chorym, w tym informowania go o niepomyślnym rokowaniu czy omawiania w klarowny sposób dostępnych opcji terapeutycznych.

Istnieją też różne rodzaje podejścia lekarzy do pacjentów.

Niektórzy lekarze traktują chorego w sposób paternalistyczny, nie informując go o niczym, a wynikiem przeprowadzonego badania jest wręczenie (w milczeniu) recept z zaleceniami jak je stosować. Bywa, że ich sposób bycia onieśmiela chorego, prowadząc do rezygnacji z zadania pytania.

Drugi biegun to lekarze otwarci na rozmowę z chorym, omawiający z nim planowane leczenie, jego spodziewane korzyści i potencjalne ryzyka.

Zdarzają się też lekarze informujący o wszystkim chorego, ale robiący to w sposób mało umiejętny, prowadzący w przypadku niepomyślnego rokowania do załamania pacjenta.

Bez względu na postawę i umiejętności w kontaktach z pacjentem trzeba podkreślić, że lekarze chcący rozmawiać mają na to bardzo mało czasu, zwykle dużo mniej niż muszą przeznaczyć na wypisywanie recept, uzupełnianie historii choroby itd. Są to wszystko znane bolączki systemu opieki zdrowotnej i wiadomo jak ten stan można byłoby poprawić (zatrudnienie sekretarek medycznych, nadanie nowych uprawnień pielęgniarkom i ratownikom medycznym, rozwój opieki farmaceutycznej, odpowiednie narzędzia informatyczne itd.). Zmiany takie zachodzą, ale dosyć powoli.

By przekonać wszystkich uczestników systemu do współpracy warto wskazać na korzyści płynące z wysłuchania pacjenta. Jednym z celów rozmów z chorym jest pozyskanie jego zaufania i przekonanie go do proponowanego leczenia. Pacjent, z którym podejmiemy się dyskusje i przedstawi plusy i minusy terapii i przekona do słuszności wybranego leczenia będzie skrupulatniej przestrzegał zaleceń i nie będzie miał oporów by zwrócić się o pomoc, gdy coś go zaniepokoi. Zgłosi też ndl, których ewentualnie doświadczy.

Chorzy opisują zaobserwowane niekorzystne reakcje polekowe dokładniej od lekarzy, którzy zwykle ograniczają się do hasłowego wymienienia objawów. Niejednokrotnie podają po jakim czasie od zastosowania leku pojawiły się ndl, a takich danych zwykle nie znajdziemy w informacji o leku.

Przykładem może być opis dotyczący stosowania tabletek z metronidazolem: Pacjentka podała, że przez 3-4 dni występował u niej ból i obrzęk gardła, refluks żołądkowo-przełykowy nasilał się w czasie zażywania leku, od 4-5 dnia pojawiło się ciemne zabarwienie moczu, a około 17-18 dnia miała gorzki posmak wokół warg. Ostatniego dnia terapii (która trwała 25 dni) pojawiło się sztywnienie i mrowienie kończyn (lewa strona, równocześnie ręka i noga w takim samym stopniu). Pacjentka napisała, że lekarz potwierdził związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem metronidazolu, a obserwowanymi reakcjami.

Innym przykładem jest relacja pacjentki stosującej Exacyl (kwas traneksamowy). W lutym 2019 r. po zażyciu jednocześnie dwóch tabletek chora odczu-

ła osłabienie i uderzenia gorąca, w maju 2019 roku miała podany wlew dożylny produktu Exacyl nie doświadczając żadnych ndl. Kobieta przyjmowała też lek doustnie, zachowując 15 minutowy odstęp między dwiema tabletkami, nie obserwując żadnych przykrych skutków. W sierpniu chorej podano powolny wlew dożylny, trwający około 30 minut bez ndl. Druga infuzja dożylna zastosowana w tym samym miesiącu trwała 12 minut i wówczas wystąpiły mroczki przed oczami, uderzenia gorąca, spadek ciśnienia tętniczego, drętwienie i drżenie rąk, zielono-żółte widzenie. Od sierpnia 2019 r. pacjentka zaobserwowała pogorszenie widzenia. Z opisu można wyciągnąć wniosek, że wystąpienie działań leku uzależnione było od szybkości jego podania (infuzja) czy zachowania odstępu z zażyciu dwóch tabletek vs połknięcia ich jednocześnie.

Ilustracją sposobu opisywania ndl jest zgłoszenie 39 letniej kobiety, która z powodu napadów bólu migrenowego stosowała tabletki Frimig (sumatriptan). Lek był skuteczny, ale po ustaniu bólu głowy u pacjentki pojawiały się sile bóle mięśni, takie jak przy grypie, które mijały po kilku godzinach. Oprócz tego występowały biegunki, ustępujące po jednej dobie. W ChPL leczniczego czy ulotce znajdziemy tylko suchą informację „bóle mięśniowe” „biegunki”, bez opisu kiedy się pojawiają i kiedy ustępują. W tym przypadku kobieta napisała, że: *„Działania niepożądane nie są tak nasilone, aby rezygnować z leczenia”*. Pacjenta napisała też, że: *„zgłaszam je (ndl), bo mam świadomość, że jest to ważne, aby Państwo takie informacje otrzymali”*.

Pacjenci opisują zwykle jak intensywne były ndl i jaki miały wpływ na ich życie. Jedna z pacjentek przekazała zgłoszenie o tym, że po zażywaniu ponad 2 tygodnie leku Betesda (escitalopram) konieczne było jego odstawienie. Lek powodował tak silne pieczenie w żołądku i przetyku, że uniemożliwiał normalne funkcjonowanie, w tym sen w nocy. Objaw nie zniknął, czy nie ulegał osłabieniu, po zastosowaniu leków zobojętniających.

I ostatni przykład tego typu. Pacjentka stosująca lek Pylera, po trzeciej jego dawce cierpiała na silny ból głowy, miała też dolegliwości dyspeptyczne (odbijanie się, wzdęcie). Po piątej dawce nastąpiło mocne zaczerwienienie skóry ud. Chora opisała, że *zaczerwienienie wyglądało „jakby popękały naczynka krwionośne, słabsze w górnej części łydek i brzuchu, powyżej kostek punktowe przekrwienia, twarz mocno zaczerwieniona w okolicach policzków. Miałam wrażenie jakby moja skóra była mocno rozgrzana, pomimo, że nie miałam gorączki, odczuwałam zmęczenie”*.

Kobieta odstawiła lek. Zaczerwienienie ustąpiło po 2-3 dobach, do tego czasu odczuwała świąd skóry. Pacjentka zwróciła uwagę, że lek był bardzo drogi (zapłaciła 289 zł) i musiała zrezygnować z jego stosowania. Napisała, że powinno się rozważyć sprzedaż leku w małych opakowaniach, *„aby ani lek ani pieniądze nie były zmarnowane”*. Postulat ten podnosi wielu chorych. Może warto by wytwórcy brali go pod uwagę. Leki często przyjmują osoby starsze, o niezbyt zasobnym portfelu. Ważnym argumentem wydaje się także ochrona środowiska. Znając profil bezpieczeństwa leków i szacując jak często ndl stają się powodem przerwania terapii można byłoby się pokusić o wytypowanie listy drogich leków, które pacjent kupiłby w małym opakowaniu i przekonał się jak go toleruje, a następnie dokupił ilość konieczną do pełnej kuracji gdyby wszystko było w porządku.

Analizując zgłoszenia można też trafić na warte rozważenia sugestie zmiany składu produktów. Wiadomo, że pacjenci reprezentują różne wykształcenie i wiedzę, z których można byłoby skorzystać.

Przykładem może być chory, który stosował Rutinoscorbin i dostał *„swędzących wykwitów, które budziły go w nocy”*. Pacjent podejrzewał, że przyczyną reakcji nadwrażliwości mogła być żółcień chinolinowa (E 104), zawarta w produkcie. Chory proponował by zastąpić ją kurkumina (barwnikiem E100), dodawanym np. do cukierków - drażetek M&M'S. Faktycznie żółcień chinolinowa może wyzwać histaminę i powodować reakcje nadwrażliwości.

Inny pacjent, z wykształcenia chemik (*nota bene* z tytułem profesorskim) wskazał na potencjalną szkodliwość stosowania barwnika indygokarminu (E132), mogącego także wywoływać reakcje nadwrażliwości - m.in. świąd skóry, którego doświadczał chory zażywający lek, w którego skład wchodził ten barwnik.

Analizując zgłoszenia możemy w niektórych wypadkach wychwycić wadę jakościową produktu. Przykładem może być podanie dziecku ibuprofenu w syropie. Po każdym połknięciu leku 6-miesięczne niemowlę gwałtownie machało rączkami i płakało. Gdy lek spróbowali dorośli okazało się, że produkt wywołuje silny ból i pieczenie gardła. Matka dziecka podała numer serii zastosowanego specyfiku. W takim przypadku współpraca z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym pozwala na sprawdzenie, czy faktycznie na rynku znajduje się produkt nie spełniający norm jakościowych.

I ostatni list -matki szczepionego dziecka na temat niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP):

„ W środowisku medycznym, pielęgniarki, położne, lekarze unikają rozmów na temat skutków ubocznych. Nawet pytani wprost (ja tak robiłam) unikali odpowiedzi udając, że nie słyszą. Po powtórzeniu pytania, zmieszana pielęgniarka powiedziała od niechcenia żeby podać paracetamol w czopku jak będzie gorączka. Ale o tym żeby iść do neurologa albo pójść do innego specjalisty żeby ocenił stan dziecka. Cisza... Wiadomo, że każdy organizm jest inny i reakcja na lek może być różna. Ale profilaktycznie rodzice powinni być informowani o tym przy okazji szczepień i żeby kontrolowali, czy nie pojawia się NOP (coś w rodzaju checklist). Nawet potem do celów statystycznych byłoby to przydatne. Nawet jak objawów nie będzie”. Przyniesiony fragment opisuje smutną rzeczywistość (trudność w otrzymaniu informacji od personelu medycznego) ale też zawiera konstruktywną propozycję. Gdyby faktycznie każdy rodzic otrzymywał przy okazji szczepienia listę z wymienionymi typowymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi po danej szczepionce, z prośbą by ją wypełnić i przyniósł przy następnej wizycie, to z jednej strony mógłby się zorientować, czego może się spodziewać, a z drugiej przekazałby informacje o NOP. Taki sposób informowania oszczędziłby też czas lekarza czy pielęgniarki. Oczywiście obok takich przykładów można zacytować przykłady opisów niespójnych, z tezami nie mającymi oparcia w wiedzy.

Urząd otrzymał m.in. opis przypadku dotyczący pacjentki, stosującej Euthyrox, która wyczytała, że lek jako substancję pomocniczą zawiera stearynian magnezu. Kobieta była przekonana, że powoduje on zaburzenia jelitowe i utratę masy ciała, ponieważ powleka ścianę jelita. Faktycznie tego typu informacje krążą po Internecie, ale w takim samym stopniu, w łatwy sposób można dotrzeć do publikacji podważających to twierdzenie. Chora bez porozumienia z lekarzem przerwała stosowanie leku. Pacjentka nie wykupiła także leków przepisanych przez gastroenterologa – Tribux i Controloc, ponieważ wyczytała, że w ich skład wchodzi ta sama substancja pomocnicza. Można się tylko domyślać, jakie skutki może przynieść brak leczenia przy niedoczynności tarczycy, zespole jelita drażliwego i innych dolegliwościach, na które cierpiała kobieta, szczególnie, jeżeli lekarze nie będą świadomi o niestosowaniu się chorej do ich zaleceń. Bywają też pacjenci głusi na argumenty, roszczeniowi, pełni pretensji czy wręcz niegrzeczni. W mediach nagłaśniane są od czasu do czasu przykłady aktów agresji wobec personelu medycznego. Trudno temu zaprzeczyć, jeszcze trudniej zmienić. Stara prawda

głosi, że zmiany najlepiej zaczynać od siebie, drobnymi krokami. Nie dotyczy to oczywiście przypadków skrajnych jak np. rozmowa z pacjentem znajdującym się pod wpływem alkoholu. Ale w codziennych typowych sytuacjach wiele zależy od tego czy mamy cierpliwość i w jaki sposób rozmawiamy z pacjentem. Wiadomo, że prawdziwie mądry człowiek uczy, a ten mniej mądry poucza. Nawet jeżeli słyszymy przekaz oderwany od rzeczywistości to nie pozostaje nic innego jak tłumaczyć. Nie możemy jednocześnie kogoś obrażać i dziwić się, że nie chce nas słuchać. Obserwując dyskusje między reprezentantami ruchu STOP-NOP i pracownikami ochrony zdrowia można znaleźć przykłady rozmów konstruktywnych, ale też wypowiedzi lekceważące, które nie poprawią stanu rzeczy. Po stronie osób reprezentujących zawody medyczne leży znalezienie właściwego sposobu przekazania rzetelnych informacji czy wskazania źródeł gdzie ich szukać. Od tego kto wie więcej – należy więcej wymagać. W dobie informatyzacji dostęp do danych jest łatwiejszy niż dawniej, ale wymaga krytycznej oceny znalezionych dokumentów i tego powinniśmy uczyć już w szkole podstawowej.

System opieki zdrowotnej wymaga udoskonalenia, jego permanentne niedoinwestowanie, zła organizacja pracy, brak personelu, przemęczenie nie ułatwiają zadania. Bez zmian systemowych trudno liczyć na spektakularną poprawę. Trochę jednak zależy od zwykłej ludzkiej życzliwości i wynikającej z niej empatii. Jest szereg wspaniałych przykładów ofiarności personelu medycznego ale też życzliwości i empatii zwykłych ludzi, a nawet całego społeczeństwa (choćby działająca od 28 lat Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy). Jest więc na czym budować by poprawić relacje międzyludzkie, w tym relacje między personelem medycznym a pacjentami.

Piśmiennictwo:

1. <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2019/12/The-Erice-Statement.pdf>

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

dr Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie:

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures

Summary:

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from January 2020 to March 2020, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Produkt leczniczy Lemtrada zawierający alemtuzumab

Lemtrada to produkt leczniczy stosowany w leczeniu pacjentów dorosłych z wysoce aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS). Substancją czynną leku jest przeciwciało monoklonalne alemtuzumab. Lek został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w 2013 r.

W związku z poważnymi problemami związanymi z bezpieczeństwem produktu leczniczego, które zwróciły uwagę komitetu PRAC w trakcie oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA), 10 kwietnia 2019 r. rozpoczęto procedurę oceny leku Lemtrada na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. W trakcie prowadzonej oceny PRAC wydał zalecenie zastosowania tymczasowych środków ostrożności do czasu zakończenia szczegółowej oceny. Jako środek tymczasowy zalecono, by stosować produkt leczniczy Lemtrada wyłącznie u dorosłych pacjentów z RRMS, którzy przeszli wcześniej

pełny cykl terapeutyczny z zastosowaniem co najmniej dwóch innych produktów leczniczych albo u dorosłych pacjentów z RRMS, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii modyfikujących przebieg choroby lub takie terapie są dla nich nieodpowiednie.

W ramach przeglądu komitet PRAC ocenił dostępne aktualnie dane z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane z badań klinicznych dotyczące zgonów, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych występujących po podaniu produktu leczniczego Lemtrada i chorób autoimmunologicznych. PRAC uznał, że stosowanie alemtuzumabu jest związane z występowaniem choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz incydentów mózgowo-naczyniowych, w tym rozwarstwienia tętnic i udaru krwotocznego, krwotoku z pęcherzyków płucnych i małopłytkowości. W trakcie procedury stwierdzono także, że produkt leczniczy Lemtrada wywołuje choroby autoimmunologiczne, takie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemofilię A i limfocytosę hemofagocytarną. Mogą one wystąpić po upływie kilku miesięcy a nawet lat po ostatnim podaniu leku. Co istotne, PRAC zauważył, że ze względu na brak zidentyfikowania surogatu lub biomarkera wskazującego na ryzyko wystąpienia zagrożenia związane-

go z produktem leczniczym Lemtrada, takie zagrożenia są niemożliwe do przewidzenia.

Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia, PRAC zalecił ograniczenie stosowania alemtuzumabu do pacjentów, którzy mogą odnieść jak największe korzyści z leczenia i mogą być gotowi zaakceptować tak poważne zagrożenia związane z terapią. Obecnie lek Lemtrada można stosować jedynie w leczeniu RRMS u pacjentów z wysoce aktywną chorobą pomimo użycia wcześniej co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby lub u pacjentów z gwałtownie postępującą chorobą.

Jednocześnie, stosowanie produktu leczniczego Lemtrada jest przeciwwskazane u pacjentów ze zdiagnozowanymi problemami układu sercowo-naczyniowego, z zaburzeniami krzepnięcia krwi, z chorobami autoimmunologicznymi (innymi niż stwardnienie rozsiane), ponieważ mogą być oni bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Ponadto w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania pacjentów, lek powinien być podawany jedynie w szpitalu dysponującym odpowiednimi specjalistami i wyposażeniem, pozwalającym zastosować właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia zagrożenia. Zaproponowano też dodatkowe zalecenia pozwalające na wczesną identyfikację i rozpoczęcie leczenia ciężkich reakcji niepożądanych następujących po podaniu leku.

PRAC uznał również za konieczne przeprowadzenie badania bezpieczeństwa stosowania produktu oceniającego skuteczność środków zmniejszających ryzyko. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lemtrada zobowiązany jest także do przekazania komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz aktualizacji materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów.

Powyższe zalecenia PRAC zostały przekazane do Komisji Europejskiej, która w dniu 16 stycznia 2020 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE. Zalecenia te zastępują środki tymczasowe wprowadzone w kwietniu 2019 r.

Produkt leczniczy Picato zawierający mebutynian ingenolu

Produkt leczniczy Picato, wskazany w leczeniu osób dorosłych z rogowaceniem słonecznym, został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w ramach procedury scentralizowanej w listopadzie 2012 r. W związku z doniesieniami dotyczącymi ryzyka wystąpienia nowego nowotworu skóry u pacjentów

stosujących produkt leczniczy Picato, Komisja Europejska rozpoczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i skierowała do komitetu PRAC wnioski o ocenę wpływu tego ryzyka na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Picato.

PRAC w swojej ocenie uwzględnił wszystkie dostępne aktualnie dane (z badań klinicznych, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, z badań nieklinicznych) dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworu skóry w odniesieniu do mebutynianu ingenolu. Dodatkowo PRAC odnotował prośbę podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato o wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z przyczyn komercyjnych.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje PRAC uznał, że dowody na występowanie nowotworów złośliwych skóry są niepokojące i dlatego zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu na czas trwania szczegółowej oceny. Rekomendowane przez PRAC środki ostrożności nie mają wpływu na wynik oceny prowadzonej zgodnie z procedurą określoną w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

17 stycznia 2020 r. Komisja Europejska wydała decyzję zawieszającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato z powodu rosnących obaw dotyczących ryzyka wystąpienia nowotworów skóry. Zawieszenie pozwolenia jest tymczasowym środkiem ostrożności przedsięwziętym do czasu zakończenia oceny bezpieczeństwa leku.

Produkt leczniczy Xeljanz zawierający tofacetynib

Xeljanz to produkt leczniczy wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów oraz czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pierwszy raz dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej został 22 marca 2017 r.

W związku z wynikami z badania A3921133 (zwiększone ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej i śmiertelności ogólnej) prowadzonego przez podmiot odpowiedzialny w ramach zobowiązania podjętego po wprowadzeniu leku do obrotu, 15 maja 2019 r. na wnioski Komisji Europejskiej wszczęto procedurę oceny produktu leczniczego Xeljanz zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Komitet PRAC, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i śmiertelności ogólnej, stwier-

dził, że produkt leczniczy Xeljanz zwiększa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism* – VTE) – zarówno zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis* – DVT), jak i zatorowości tętnicy płucnej (ang. *pulmonary embolism* – PE). W szczególności ryzyko to dotyczy pacjentów przyjmujących lek w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia VTE. Dlatego nie zaleca się stosowania leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę (chyba że nie jest dostępna żadna inna terapia), a u pacjentów z potwierdzonymi czynnikami ryzyka VTE produkt leczniczy Xeljanz należy stosować z zachowaniem ostrożności. Co ważne, zalecenia te odnoszą się do stosowania tofacytynibu we wszystkich wskazaniach.

Ponadto Komitet PRAC stwierdził, że istnieje zwiększone ryzyko poważnych i śmiertelnych zakażeń u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Z tego względu u tych pacjentów należy rozważyć leczenie tofacytynibem tylko w sytuacji, gdy inne leczenie nie jest dostępne. W celu minimalizacji ryzyka, Komitet PRAC zalecił także dodanie w drukach informacyjnych ostrzeżeń na temat zwiększonego ryzyka VTE u pacjentów przyjmujących tofacytynib, zwłaszcza u pacjentów z potwierdzonymi czynnikami ryzyka wystąpienia VTE, oraz odpowiednią aktualizację materiałów edukacyjnych przeznaczonych dla lekarzy i pacjentów. Dodatkowo do pracowników ochrony zdrowia, którzy mogą przepisywać lek, zaleca się rozesłanie pisma z informacją o zmienionych zaleceniach.

Podsumowując, Komitet PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Xeljanz zawierającego jako substancję czynną tofacytynib pozostaje pozytywny. Konieczne jest jednak wprowadzenie odpowiednich środków ostrożności pozwalających przeciwdziałać ryzyku wystąpienia poważnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Obecne zalecenia Komitetu PRAC zastępują tymczasowe środki ostrożności wprowadzone na początku oceny w maju 2019 r. Komisja Europejska wydała 31 stycznia 2020 r. ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, dotyczącą akceptacji tych zmian i mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE,

Produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu w dawce 5 mg

Octan uliprystalu stosowany w dawce 5 mg został dopuszczony do leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy, które nie są złośliwymi zmianami nowotworowymi macicy, u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Produkt leczniczy Esmya oraz Ulipristal Acetate Gedeon Richter zostały zarejestrowane w państwach członkowskich Unii Europejskiej odpowiednio w 2012 i 2018 r.

Na wniosek Komisji Europejskiej rozpoczęto przegląd danych na podstawie Art. 31 Dyrektywy 2001/83/EC na temat produktów leczniczych Esmya i Ulipristal Acetate Gedeon Richter oraz produktów leczniczych będących ich odpowiednikami, dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych. Przyczyną jest informacja o nowym przypadku uszkodzenia wątroby, prowadzącym do przeszczepienia tego narządu.

Komitet PRAC dokonał przeglądu aktualnie dostępnych danych i stwierdził, że zgłoszony przypadek ma wpływ na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu w dawce 5 mg stosowanych w leczeniu objawów mięśniaków macicy. Według opinii Komitetu PRAC środki minimalizacji ryzyka wprowadzone w 2018 r. są niewystarczające. Dlatego też Komitet PRAC zalecił zawieszenie ważności pozwoleń produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu stosowanych w leczeniu mięśniaków macicy do czasu zakończenia procedury arbitrażowej przez Europejską Agencję Leków.

Octan uliprystalu jest także dopuszczony jako środek podawany w ramach antykoncepcji awaryjnej. Niniejszy przegląd nie dotyczy jednak produktów leczniczych z octanem uliprystalu stosowanych w takim wskazaniu i nie ma obaw dotyczących uszkodzenia wątroby przy stosowaniu tych leków w takim wskazaniu.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od stycznia do marca 2020 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Afamelanotydy	Glibenklamid (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Aflibercept (wskazanie w leczeniu przeciwnowotworowym)	Guselkumab
Agalzydaza beta	Hydrokortyzon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie w niedoczynności kory nadnerczy, do stosowania u dzieci)
Alergeny dla celów leczniczych: pyłek trawy z tymotki łąkowej (<i>Phleum pratense</i>), (stosowanie na śluzówkę jamy ustnej; wyłącznie dla produktów rejestrowanych w ramach procedury wzajemnego uznania)	Hydroksymocznik (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Alirokumab	Idursulfaza
Allopurynol/ lezynurad	Inhibitor C1 (ludzki)
Amsakryna	Inotersen
Apalutamid	Inotuzumab ozogamycyny
Asenapina	Itopryd
Asfotaza alfa	Izoniazyd/ ryfampicyna
Ataluren	Kaplacyzumab
Autologiczne ludzkie komórki nabłonka rogówki uzyskane w wyniku ekspansji ex vivo, zawierające komórki macierzyste	Katridekakog
Baricytynib	Kladyrybina (wskazanie w leczeniu stwardnienia rozsianego)
Beklometazon/ formoterol (wskazanie do inhalacji)	Klebopryd
Beklometazon/ formoterol/ bromek glikopirionium	Klewidyypina
Bemiparyna	Kobicystat/ elwitegrawir/ emtrycytabina/ tenofowir
Białka osocza ludzkiego, w tym co najmniej 95% stanowi albumina ludzka	Kobimetynib
Biktegrawir/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru	Kwas fusydowy (stosowanie ogólnoustrojowe)
Binimetynib	Kwas obetycholowy
Blinatumomab	Lanadelumab
Breksipirazol	Lewofloksacyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Brodalumab	Lewonorgestrel (dotyczy implantu podskórnego, pigułki progestagenowej, antykoncepcji awaryjnej)
Bromek aklidynium	Lidokaina/ fenylefryna/ tropikamid
Bromfenak	Lomitapid
Budezonid (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)	Lonococog alfa
Bupiwakaina	Ludzka hemina
Bupiwakaina/ epinefryna	Ludzki XI czynnik krzepnięcia krwi
Burosumab	Ludzki inhibitor alfa ₁ -proteinazy (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Cenegermia	Ludzkie białko krzepnięcia/ trombina ludzka
Chlorek miedzi (⁶⁴ Cu)	Macymorelina
Chlormetyna	Makrogol 3350
Cydofowir	Makrogol 4000
Dabrafenib	Maltol żelazowy
Damoktokog alfa pegol	Mekasermina
Daunorubicyna/ cytarabina	Meksyletyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Dasatynib	Meloksykam
Dienogest/ estradiol (wskazanie jako hormonalna terapia zastępcza)	Meropenem/ waborbaktam
Dimetylu fumaran (wskazanie w leczeniu łuszczycy)	Metoksyfluran
Dolutegrawir	Metreleptyna
Dolutegrawir/ abakawir/ lamiwudyna	Migalastat
Dolutegrawir/ lamiwudyna	Mitoksantron
Dorawiryna	Mizoprostol (wskazanie w leczeniu chorób przewodu pokarmowego)
Dorawiryna/ lamiwudyna/ tenofowir dizoproksylu	Mizoprostol (wskazanie ginekologiczne, wywołanie akcji porodowej)
Efmoroktokog alfa	Nalokson (wskazanie do stosowania w warunkach niemedycznych)
Eliglustat	Nepafenak
Elotuzumab	Neratynib
Enkorafenib	Nikardypina
Ertugliflozyna	Niwolumab
Ertugliflozyna/ metformina	Nonakog alfa
Ertugliflozyna/ sitagliptyna	Nonakog gamma
Erawacyklina	Nusinersen
Ewolokumab	Oktenidyna
Flucyklowina (¹⁸ F)	Opikapon
Fosfomycyna (preparaty do stosowania doustnego)	
Fosfomycyna (preparaty do stosowania w postaci infuzji)	
Gancyklowir	
Glekaprewir/ pibrentaswir	

Ozenoksacyna
 Palbocyklib
 Palonosetron
 Peginterferon alfa-2b
 Peginterferon beta-1a
 Pegylowany nonakog beta
 Pegwaliaza
 Peramiwir
 Pertuzumab
 Ropeginterferon alfa-2b
 Rukaparyb
 Sakubitryl/ walsartan
 Saksagliptyna/ dapagliflozyna
 Sebelipaza alfa
 Seleksypag
 Sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą
 Sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir
 Sonidegib
 Sulproston
 Szczepionka czterowalentna przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)
 Szczepionka dziewięciowalentna przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)
 Szczepionka przeciw grypie (cały wiron, namnażany w komórkach Vero, inaktywowany)
 Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)
 Szczepionka przeciw odrze (żywa, atenuowana)

Szczepionka przeciw poliomyelitis zawierająca szczepy poliovirusów typu 1 i typu 3 (doustna, żywa, atenuowana)
 Szczepionka przeciw rotawirusom (żywa)
 Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)
 Szczepionka; żywy, zmodyfikowany wirus krowianki, szczep Ankara
 Tasimelton
 Tedyzolid fosforanu
 Telotristat
 Tezakaftor/ iwakaftor
 Tirofiban
 Tisagenlecleucel
 Tiwozanib
 Tokofersolan
 Trametynib
 Treprostynil
 Ulipristal octanu (wskazanie jako antykoncepcja w przypadkach nagłych)
 Wemurafenib
 Wonikog alfa
 Woretygeny neparwowe
 Wyciąg z kory brzozy (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Yohimbina
 Zaleplon
 Zanamiwir (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Komitet PRAC stwierdził, iż korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże **konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian** w sposobie stosowania leku (zwykle chodzi o ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Alektynib (PSUSA/00010581/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Alecensa**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alektynib, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedro-

nokomórkowym rakiem płuc (ang. *non-small cell lung cancer –NSCLC*).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów z podwyższonym ryzykiem rozwoju takiego stanu.

Arypiprazol (PSUSA/00000234/201907), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Abilify, Abilify Maintena, Aripiprazole Sandoz**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną aripiprazol oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną aripiprazol dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowych, stosowanych w leczeniu schizofrenii i choroby dwubiegunowej typu I.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania światłowstrętu jako działania niepożądanego z częstotnością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Belatacept (PSUSA/00000311/201906)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Nulojix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną belatacept, stosowanego w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepionej nerki.

- Zmiana dotyczy usunięcia z druków informacyjnych odniesienia do karty ostrzeżeń dla pacjenta (ang. *Patient Alert Card* – PAC) jako dodatkowego środka minimalizacji ryzyka.

Dronedaron (PSUSA/00001180/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Multaq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dronedaron, stosowanego jako lek przeciwyrytmiczny w celu utrzymania prawidłowego rytmu serca po skutecznej kardiowersji u stabilnych klinicznie dorosłych z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji dronedaronu z rywaroksabanem.

Edotreotyd (PSUSA/00010552/201906), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **SomaKit TOC**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną edotreotyd oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną edotreotyd, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych wyłącznie w celach diagnostycznych u dorosłych pacjentów, u których podejrzewa się tak zwane dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania bólu w miejscu wstrzyknięcia jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Galsulfaza (PSUSA/00001515/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Naglazyme**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną galsulfazę, stosowanego w leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą typu VI.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat potencjalnego ryzyka ostrej niewydolności sercowo-oddechowej związanej z hiperwolemią oraz reakcji uwarunkowanych immunologicznie.

Kobicystat (PSUSA/00010081/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Tybost, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kobicystat, stosowanego w leczeniu osób dorosłych zakażonych wirusem HIV jako lek wzmacniający działanie farmakokinetyczne atazanawiru lub darunawiru.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.6 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o nierozpoczynaniu leczenia atazanawirem i kobicystatem podczas ciąży oraz zmianie schematu leczenia na alternatywny u kobiet, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia atazanawirem i kobicystatem.

Linaklotyd (PSUSA/00010025/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Constella**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną linaklotyd, stosowanego w leczeniu objawowym umiarkowanie ciężkiej lub ciężkiej postaci zespołu jelita drażliwego z towarzyszącymi zaparciami (ang. *Irritable bowel syndrome with constipation* – IBS-C).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania pokrzywki jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Lutetu oksodotreotyd (¹⁷⁷Lu)

(PSUSA/00010643/201906)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lutathera**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lutetu oksodotreotyd (¹⁷⁷Lu), stosowanego w leczeniu guzów w przewodzie pokarmowym, zwanych guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NET).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome* – TLS).

Natalizumab (PSUSA/00002127/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tysabri**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną natalizumab, stosowanego w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 5.2 ChPL w celu wprowadzenia informacji odnośnie nowych danych dotyczących wpływu wymiany osocza (plazmaferezy, PLEX) na przeżycie pacjentów z postępującą wieloogniskową leukoen-

cefalopatią (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML) leczonych natalizumabem. Zmiana dotyczy również aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany częstości występowania niektórych działań niepożądanych z często na bardzo często.

Panobinostat (PSUSA/00010409/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Farydak**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną panobinostat, stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 5.3 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego działania rakotwórczego i mutagennego - włączenie informacji o danych z badania *in vivo*.

Patisyran (PSUSA/00010715/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Onpattro**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną patisyran, stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ang. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis* – hATTR) u pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia omdlenia podczas infuzji leku.

Pegaspargaza (PSUSA/00010457/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Oncaspar**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pegaspargazę, stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL) u osób dorosłych i dzieci.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania wstrząsu anafilaktycznego jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Dodatkowo rekomendacja dotyczy reklasyfikacji działania niepożądanego toksycznej nekrolyzy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN) do grupy ‘Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej’.

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab,

stosowanego w leczeniu następujących nowotworów: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, rak głowy i szyi zwany płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rak nerkowokomórkowy.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia kłębuszków nerkowych do przypisów w tabeli pod pojęciem zapalenie nerek oraz dodania owrzodzenia przewodu pokarmowego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt często. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia rdzenia jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

Perampanel (PSUSA/00009255/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Fycompa**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną perampanel, stosowanego w leczeniu wspomagającym częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a także w leczeniu wspomagającym pierwotnych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych związanych z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego hepatotoksyczności. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktów 4.4, 4.5 i 4.6 ChPL w celu zmiany informacji odnośnie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a także punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona.

Polisiarczan pentozanu sodu

(PSUSA/00010614/201906)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Elmiron**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną polisiarczan pentozanu sodu, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uszczegółowienia ostrzeżenia na temat ryzyka rozwoju makulopatii barwnikowej, a także informacji o okresowym badaniu okulistycznym.

Romiplostym (PSUSA/00002660/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Nplate, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną romiplostym, stosowanego u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu opisanie dostępnych danych dotyczących immunogenności.

Sarilumab (PSUSA/00010609/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kezara**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sarilumab, stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia płuc i zapalenia tkanki łącznej jako działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Semaglutyd (PSUSA/00010671/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ozempic**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną semaglutyd, stosowanego jako lek przeciwcukrzycowy u osób dorosłych z cukrzycą typu II.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat cukrzycowej kwasicy ketonowej w przypadku rozpoczęcia leczenia semaglutydem i redukcji dawki insuliny, a także punktu 4.8 ChPL celem dodania ostrego zapalenia trzustki jako nowego działania niepożądanego i informacji na temat zaobserwowanych przypadków w badaniach klinicznych.

Sofosbuwir/ welpataswir (PSUSA/00010524/201906)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Epclusa**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne sofosbuwir i welpataswir, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL w celu podkreślenia ostrzeżenia na temat bradyarytmii występujących podczas jednoczesnego podawania produktów zawierających sofosbuwir/ welpataswir i amiodaron.

Teduglutyd (PSUSA/00009305/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Revestive, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną teduglutyd, stosowanego do leczenia zespołu krótkiego jelita.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia zaburzeń równowagi płynów i możliwości odwodnienia.

Wenetoklaks (PSUSA/00010556/201906)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Venclyxto**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wenetoklaks, stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zakażeniach oraz zmiany informacji w punkcie 4.2 ChPL tak, aby przedstawić aktualne rekomendacje odnośnie modyfikacji dawki leku w przypadku jednoczesnego stosowania leku z inhibitorami CYP3A.

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, Komitet PRAC stwierdził, iż korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże **konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian** w sposobie stosowania leku (zwykle chodzi o ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Brywudyna (PSUSA/00000434/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną brywudynę, wskazanych we wczesnym okresie leczenia pół-

paśca u pacjentów immunokompetentnych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3, 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat istotnego zidentyfikowanego zagrożenia jakim jest ryzyko zgonu związanego z jednoczesnym podawaniem fluoropirymidyn z brywudyną. Dodatkowo rekomendacja dotyczy wdrożenia dodatkowych środków minimalizujących ryzyko: karty ostrzeżeń dla pacjenta, listy kontrolnej dla lekarzy przepisujących leki oraz komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia (ang. *Direct Healthcare Professional Communication* – DHPC).

Busulfan (PSUSA/00000464/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną busulfan, wskazanych w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego, a także do leczenia paliatywnego przewlekłej fazy przewlekłej białaczki granulocytowej, niektórych przypadków nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozy, w wytwarzaniu przedłużonej remisji czerwienicy prawdziwej u osób ze znaczną nadpłytkowością.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat interakcji między busulfanem a deferazyroksem.

Folkodyna (PSUSA/00002396/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną folkodynę, wskazanych w leczeniu suchego kaszlu.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis* – AGEP) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Ibuprofen/ pseudoefedryna (PSUSA/00001711/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne ibuprofen i pseudoefedrynę, stosowanych w celu objawowego złagodzenia nieżyty nosa (kataru), bólu i niedrożności zatok obocznych nosa z towarzyszącymi bólami głowy, gorączką i bólami związanymi z przeziębieniem i grypą.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8

ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat niedokrwiennnej neuropatii nerwu wzrokowego oraz dodania niedokrwiennnej neuropatii nerwu wzrokowego jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Jobitridol (PSUSA/00001761/201904)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jobitridol, wskazanych wyłącznie w diagnostyce.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3, 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi, tzw. zespołu DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome* – DRESS), jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania bradykardii jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

Lewometadon (PSUSA/00001855/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewometadon, wskazanych w leczeniu silnego bólu oraz w leczeniu substytucyjnym osób dorosłych uzależnionych od opioidów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uwzględnienia informacji, że opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność nadnerczy. Aktualizacja punktu 4.4 ChPL powinna również uwzględnić informacje, że stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może mieć związek ze zmniejszonym stężeniem hormonów płciowych i zwiększonym stężeniem prolaktyny, a także, że w przypadku zwiększenia dawki leku zaleca się regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu umieszczenia ostrzeżenia dotyczącego konieczności obserwowania niemowląt w czasie karmienia piersią; punktu 4.5 ChPL w celu zawarcia informacji o interakcji pomiędzy metadonem (mieszaniną racemiczną lewometadonu i dekstrometadonu) a lekami serotonergicznymi; punktów 4.8 i 4.9 ChPL w celu uwzględnienia hipoglikemii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Lewonorgestrel (system terapeutyczny domacicz-

ny), (PSUSA/00001856/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych w postaci domacicznych systemów terapeutycznych zawierających jako substancję leczniczą lewonorgestrel, wskazanych jako środek antykoncepcyjny.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zawrotów głowy jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta lub niezbyt częsta, w zależności od zawartości substancji czynnej. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji ulotki w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego zachowania ostrożności w przypadku równoczesnego stosowania wkładek wewnątrzmacicznych zawierających lewonorgestrel i kubeczków menstruacyjnych.

Metadon (PSUSA/00002004/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję leczniczą metadon, wskazanych w leczeniu silnego bólu oraz w leczeniu uzależnienia od opioidów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji, że opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność nadnerczy. Aktualizacja punktu 4.4 ChPL powinna również uwzględnić informacje, że stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może mieć związek ze zmniejszonym stężeniem hormonów płciowych i zwiększonym stężeniem prolaktyny, a także, że w przypadku zwiększenia dawki leku zaleca się regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Ponadto rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu umieszczenia ostrzeżenia dotyczącego konieczności obserwowania niemowląt w czasie karmienia piersią; punktu 4.5 ChPL w celu zawarcia informacji o interakcji pomiędzy metadonem a lekami serotonergicznymi; punktów 4.8 i 4.9 ChPL w celu uwzględnienia hipoglikemii jako działania niepożądanego.

Moksyfloksacyna (stosowanie ogólnoustrojowe), (PSUSA/00009231/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych stosowanych ogólnoustrojowo zawierających jako substancję leczniczą moksyfloksacynę, wskazanych w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalised*

exanthematous pustulosis – AGEP), tak, aby odzwierciedlić aktualne zalecenia. Rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych: pancytopenia (częstość występowania: bardzo rzadka), zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* – SIADH) (częstość występowania: bardzo rzadka), śpiączka hipoglikemiczna (częstość występowania: bardzo rzadka), majaczenie (częstość występowania: rzadka), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (częstość występowania: nieznana), rabdomioliza (częstość występowania: nieznana).

Pitawastatyna (PSUSA/00010502/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję leczniczą pitawastatynę, stosowanych w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu u osób z pierwotną hipercholesterolemią.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: obrzęk naczynioruchowy i zespół toczniopodobny z częstością występowania nieznaną, ginekomastia z częstością występowania określaną jako rzadka.

Ropinirol (PSUSA/00002661/201907)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ropinirol, wskazanych w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o czynnikach ryzyka zespołu odstawienia agonisty dopaminy (ang. *dopamine agonist withdrawal syndrome* – DAWS).

Tolperyzon (PSUSA/00002991/201906)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję leczniczą tolperyzon, wskazanych w leczeniu objawowym spastyczności podarowej u dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji na temat przedawkowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tolperyzon u pacjentów przyjmujących tolperyzon osobno lub w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

**Wyniki procedur podziału pracy PSUR
(PSUR worksharing procedures)
opublikowane na stronie CMDh w okresie
od stycznia do marca 2020 r.**

Omegaven - emulsja tłuszczowa przeznaczona do żywienia pozajelitowego zawierająca olej rybny wysoko oczyszczony (kwas eikozapentaenowy EPA, kwas dokozaheksanowy DHA, dl- α -tokoferol), glicerol, oczyszczone fosfolipidy jaja (DE/H/0139/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Omegaven i obejmowała ocenę danych w okresie od 1 lutego 2016 r. do 31 stycznia 2019 r.

Produkt leczniczy Omegaven jest emulsją tłuszczową zawierającą jako substancje czynne kwasy omega-3 (kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy) w połączeniu z dl- α -tokoferolem i glicerolem. Produkt ten przeznaczony jest do stosowania u pacjentów wymagających żywienia pozajelitowego w celu dostarczenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3, a u których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane. Zgodnie z ChPL, z powodu ograniczonej ilości danych, produktu leczniczego Omegaven nie należy podawać wcześniakom, noworodkom, niemowlętom i dzieciom.

W okresie sprawozdawczym nie zidentyfikowano nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, a skuteczność produktu w zatwierdzonych wskazaniach została dostatecznie wykazana. W związku z powyższym, na podstawie przedstawionych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Omegaven uznano, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny i dlatego zaleca się utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Piśmiennictwo:

1. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_referral/field_ema_ref_status/european-commission-final-decision-133/field_ema_ref_is_safety/1
2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_document-psusa?sort=field_ema_public_date&order=desc
3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/ema_group_types/ema_document-psusa?sort=field_ema_public_date&order=desc
4. <http://www.hma.eu/350.html>
5. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm>

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków dotyczące wyników przeprowadzonej oceny sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Recommendations Of The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Of The European Medicines Agency Regarding The Results Of The Signal Assessment As Part Of The Safety Monitoring Of Medicinal Products

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, ocena sygnałów bezpieczeństwa, zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Streszczenie:

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w okresie od stycznia do marca 2020 r.

Key words: *sRecommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency, assessment of safety signals, changes in the summary of product characteristics (SmPC) and package leaflet (PL)*

Summary:

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from January 2020 to March 2020.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 13-16 stycznia 2020 r.

Abirateron – interakcje z pochodnymi sulfonilomocznika prowadzące do hipoglikemii (EPITT nr 19445)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL. Dodano informację na temat zgłaszanych przypadków hipoglikemii po podaniu leku pacjentom chorującym na cukrzycę przyjmującym pioglitazon lub repaglinid – produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2C8.

Golimumab – miopatia zapalna (EPITT nr 19460)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego z nieznaną częstotliwością występowania.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 10-13 lutego 2020 r.

Niwolumab - Limfohistiocytoza hemofagocytarna (EPITT nr 19467)

Zmiana dotyczy punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL. Dodano informację dotyczącą możliwości wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH) podczas podawania niwolumabu w monoterapii, jak i w połączeniu z ipilimumabem.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 9-12 marca 2020 r.

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumab, cemiplimab, durwalumab – gruźlica (EPITT nr 19464)

W punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy zaktualizować informacje na temat konieczności potwierdzenia zapalenia płuc w ocenie radiologicznej oraz wykluczenia innych przyczyn niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, w tym zakażeń.

Paroksetyna – mikroskopowe zapalenie jelita grubego (EPITT nr 19474)

Zmiana dotyczy punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL w celu dodania mikroskopowego zapalenia jelita grubego jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Tiazydy, leki moczopędne o strukturze zbliżonej do tiazydów i połączenia z nimi – nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (EPITT nr 19468)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania informacji na temat nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką.

Piśmiennictwo:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji wyraża swoją wdzięczność wszystkim osobom, które zgłaszają niepożądane działania leków. Zdajemy sobie sprawę, że przekazywanie opisów przypadków stanowi dodatkowe obciążenie i tak już bardzo zajętych lekarzy i innych osób wykonujących zawody medyczne.

Doceniamy także wkład pacjentów i ich opiekunów w przesyłanie informacji o powikłaniach polekowych. Zgłoszenia te pozwalają poznać punkt widzenia chorych na stosowaną terapię. Jesteśmy wdzięczni za wszystkie dane, ale jednocześnie przypominamy, że nie możemy udzielać porad medycznych.

Zachęcamy do przekazywania zgłoszeń niepożądanych działań leków za pośrednictwem elektronicznych formularzy dostępnych w Systemie Monitorowania Zagrożeń pod adresem <https://smz.ezdrowie.gov.pl/>.

Na stronie internetowej Urzędu [http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze-%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0](http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0) znajdziecie Państwo dwa typy formularzy zgłoszeniowych. Jeden przeznaczony dla osób wykonujących zawody medyczne, drugi dla pacjentów ich rodzin i opiekunów.

Na naszej stronie internetowej:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wype%C5%9Aniania_formularzy_NDL.pdf znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz.

Formularze opracowane przez Urząd nie są obowiązkowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji (wymienione inicjały lub płeć lub wiek lub masę ciała pacjenta - wystarczy jedna z tych danych, wymienioną jedną nazwę leku - nazwę firmową lub nazwę powszechnie stosowaną, wymienioną co najmniej jedną reakcję niepożądaną, podane imię, nazwisko i dane do kontaktu osoby zgłaszającej przypadek, podpis - o ile zgłoszenie nie jest przekazywane elektronicznie. W przypadku leków biologicznych biopodobnych powinno się także podać nazwę firmową produktu leczniczego i numer serii.

Zgłoszenia można dokonać pocztą tradycyjną lub elektroniczną a także przez aplikację mobilną na telefon. Od lipca 2017 roku istnieje możliwość zgłoszenia działania niepożądanego bezpośrednio przez telefon pod nr: 22 492 13 01.

Każde zgłoszenie ma dla nas wartość, pozwala na uzupełnienie wiedzy o lekach dostępnych w Polsce zarówno tych od dawna stosowanych jak nowych. Leki objęte szczególnie wnikliwym monitorowaniem to głównie leki nowe - w rozumieniu nowej substancji czynnej. Produkty te oznaczone są na ulotce dla pacjenta i charakterystyce produktu leczniczego symbolem czarnego odwróconego trójkąta▼.

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać [http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze-%C5%84stwa-lek%C3%B3w/leki-podlegaj%C4%85ce-dodatkowemu-monitorowaniu](http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/leki-podlegaj%C4%85ce-dodatkowemu-monitorowaniu)