

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 2/2020

Szanowni Państwo,

W tym numerze znajdziecie Państwo artykuł poświęcony materiałom edukacyjnym, a więc właśnie dodatkowym, pozarutynowym narzędziom mającym na celu ograniczenie ryzyka stosowania wybranych leków.

Polecamy też Państwa uwadze tekst dotyczący wniosków sformułowanych podczas ubiegłorocznego posiedzenia ekspertów w sycylijskiej miejscowości Eri-ce. Przewija się w nim często przez nas podejmowany temat niedostatecznej skuteczności systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Nie jest on jednak czczym narzekaniem, ale poddaje pod rozwagę pomysły, które mogłyby zmienić ten stan rzeczy.

W Biuletynie zamieściliśmy, aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i wykrytych nowych zagrożeniach towarzyszących farmakoterapii.

Na zakończenie, jak w każdym numerze, apel o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje.

Mamy nadzieję, że uznacie Państwo te teksty za warte przeczytania.

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Materiały edukacyjne dla farmaceutów jako element opieki farmaceutycznej nad pacjentem

Educational Materials For Pharmacists As A Pharmaceutical Care Tool For Patients

dr Krystyna Cegielska-Perun

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo farmakoterapii, materiały edukacyjne, farmaceuta

Streszczenie

Materiały edukacyjne to dodatkowe informacje, które są związane z bezpiecznym stosowaniem produktu leczniczego. Mają one na celu zapobiegać albo ograniczać występowanie działań niepożądanych, zmniejszać ich ciężkość lub wpływ na pacjenta w przypadku wystąpienia tych działań, albo przynajmniej informować o nich. Materiały edukacyjne różnią się znacząco w zależności od grupy docelowej do której będą skierowane, rodzaju ryzyka, budowy i projektu. Materiały edukacyjne dla farmaceutów stanowią ważne narzędzie opieki farmaceutycznej nad pacjentem.

Key words: pharmacovigilance, educational material, pharmacist

Summary

Educational materials are additional information which is relevant for the safe use of the medicinal product. Their aim is to prevent or to reduce the frequency of occurrence of adverse effects resulting from administration of medicinal product or reduction of the severity or influence of these reactions on the patient. The type of the educational material depends on target population, type of risk, project and assumptions. Educational materials for pharmacists are important element of pharmaceutical care on the patient.

Wprowadzenie

Produkty lecznicze oprócz działania korzystnego mogą wpływać na organizm w sposób niezamierzony i szkodliwy. Działania takie, zwane działaniami niepożądanymi, stanowią ryzyko stosowania leków. Do czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nowego produktu leczniczego, dany produkt został już przebadany, a uzyskane dane pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że korzyści wynikające ze stosowania leku w określonym wskazaniu lub wskazaniach przewyższają jego ryzyko.

Jednak po wprowadzeniu na rynek produkt leczniczy będzie stosowany w codziennej praktyce lekarskiej i ordynowany wielu (często milionom) pacjentom, którzy mogą różnić się od badanej populacji na przykład, ze względu na wiek lub występowanie innych chorób współistniejących. Ponadto rzadkie działania niepożądane można wykryć dopiero wówczas, gdy lek znajduje się w obrocie przez dłuższy czas.

Natomiast przedrejestracyjne badania kliniczne trwają zbyt krótko i obejmują stosunkową niewielką populację (najwyżej kilkanaście tysięcy badanych) by obserwować odległe skutki wpływu danego leku na organizm. Dlatego ważne jest, aby zidentyfikować nowe lub zmieniające się ryzyko stosowania produktu

leczniczego tak szybko jak to możliwe oraz podejmować działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, a także promowanie bezpiecznego i skutecznego stosowania.

Aktywności (środki) podejmowane w celu ograniczenia ryzyka dzielimy na rutynowe oraz dodatkowe. Do rutynowych środków minimalizacji ryzyka zaliczamy informacje zawarte w drukach informacyjnych (charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta), oznaczenie opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, wielkość opakowania, kategoria dostępności produktu leczniczego na rynku [np. wydawane z przepisu lekarza (Rp); wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe (Rpw); wydawane bez przepisu lekarza – OTC (*over the counter*)].

Gdy rutynowe środki minimalizacji ryzyka są niewystarczające wprowadza się dodatkowe działania (środki), takie jak: programy edukacyjne w tym materiały edukacyjne, kontrolowane programy dostępu i inne środki minimalizacji ryzyka (np. komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia, kontrolowane systemy dystrybucji, programy zapobiegania ciąży). Materiały edukacyjne (ME) to zatem dodatkowy środek minimalizacji ryzyka. ME mają na celu poprawę bezpieczeństwa stosowania produktu, a więc

zapobiegać albo ograniczać występowanie działań niepożądanych, zmniejszać ich ciężkość lub wpływ na pacjenta w przypadku wystąpienia tych działań, albo przynajmniej informować o nich [1].

Materiały edukacyjne różnią się znacząco w zależności od grupy docelowej do której będą skierowane (np. lekarze, farmaceuci, pielęgniarki, pacjenci lub ich opiekunowie), rodzaju ryzyka (np. mają zapobiegać przedawkowaniu leku, informować o poprawnym podaniu produktu, zapobiegać nadużywaniu produktu albo pominięciu dawki), budowy i projektu ME (np. przygotowane w wersji papierowej, filmy instruktażowe, szkolenia, strony internetowe, aplikacje mobilne) [1-3].

Treść opracowanych ME powinna być zgodna z aktualnymi drukami informacyjnymi dla produktu leczniczego i stanowić uzupełnienie informacji w nich zawartej, natomiast nie powinna jej powielać [4].

ME są przygotowywane wg określonych wytycznych (*Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*):

- Moduł V – *Risk Management System*,
- Moduł XVI – *Risk Minimisation Measures – Selection of tools and effectiveness indicators* oraz
- Moduł XVI *Addendum I – Educational materials*),
- a ich treść jest uzgadniana z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

ME nie mogą zawierać cech promocyjnych i haseł zachęcających do przepisywania produktu.

Według najnowszej Instrukcji Prezesa Urzędu z dnia 28.05.2019 r. ME opatrzone są dodatkowym napisem: *”Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”* [1, 3, 4].

Materiały edukacyjne stanowią warunek pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego, który między innymi może wynikać z ustaleń w procesie rejestracji, w momencie uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w okresie porejestracyjnym [2]. Informacja o ME wymieniona jest w planie zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan, RMP*) w części V i VI RMP, a kluczowe elementy materiałów edukacyjnych można znaleźć w części VII RMP (aneksie 6) zgodnie z GVP Moduł V rew. 2. Dodatkowo, warunki pozwolenia są opisane w Aneksie II.D: *Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego*

stosowania produktu leczniczego, załącznika do decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego.

Materiały edukacyjne dla farmaceutów

Farmaceuci stanowią istotną grupę pracowników ochrony zdrowia, są w bliskim kontakcie z pacjentami, łatwo i szybko dostępni, posiadają ugruntowaną wiedzę farmakologiczną o działaniu produktów leczniczych, o możliwych działaniach niepożądanych leków, a także ich potencjalnych interakcjach. Dlatego zatwierdzone ME w rękach farmaceutów są ważnym elementem opieki farmaceutycznej nad pacjentem.

Przykłady materiałów edukacyjnych, z którymi mogą mieć do czynienia farmaceuci w codziennej praktyce to: ME dla produktów zawierających walproinian; ME dla produktów po zmianie kategorii dostępności leku z Rp na OTC (np. furoinian mometazonu); ME dla produktów zawierających metotreksat, a także ME oraz system kontrolowanego dostępu dla produktu leczniczego wydawanego z przepisu lekarza, zawierającego środki odurzające lub substancje psychotropowe (Rpw).

Zgodnie z Informacją Prezesa Urzędu z dnia 8 maja 2020 roku materiały edukacyjne dla produktów leczniczych są publikowane w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL). Rejestr produktów leczniczych znajduje się na stronie <https://pub.rejestrwymedyczne.csioz.gov.pl/>, a same materiały edukacyjne po wpisaniu odpowiedniego produktu leczniczego są umieszczone poniżej informacji o drukach informacyjnych i opakowaniu, jeśli dla danego produktu takie materiały zostały zatwierdzone.

Materiały edukacyjne dla produktów zawierających walproinian

Walproinian, do których zaliczamy kwas walproinowy oraz jego sole (sodową oraz magnezową), to grupa leków o działaniu przeciwpadaczkowym.

Walproinian to stare preparaty wprowadzone jeszcze w latach 60. i 70. do praktyki klinicznej, jednakże pozostają bardzo skuteczną opcją terapeutyczną w napadach padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych (lek I rzutu) oraz w padaczce lekoopornej. Poza działaniem przeciwpadaczkowym walproinian są również stosowane zapobiegawczo w psychozach maniako-depresyjnych w Europie od 1995 roku.

W niektórych państwach członkowskich Unii Europejskiej kwas walproinowy i jego pochodne są przepisywane w zapobieganiu napadom migrenowym (brak rejestracji w tym wskazaniu w Polsce).

Trzeba również wspomnieć, że walproiniany są stosowane we wskazaniach pozarejestacyjnych (*off-label use*) jako leki wspomagające m.in. w łagodzeniu bólu neuropatycznego w przebiegu neuropatii cukrzycowej bądź neuralgii nerwu trójdzielnego, a także zmniejszeniu objawów *post-polio syndrome*.

Materiały edukacyjne dla produktów zawierających walproiniany zostały przygotowane w ramach programu zapobiegania ciąży, którego celem jest ograniczenie do minimum przypadków ciąży podczas leczenia walproinianem niezależnie od wskazania (padaczka, choroba afektywna dwubiegunowa). Program zapobiegania ciąży to inny rodzaj dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, który jest wprowadzany w celu ograniczania ekspozycji na lek w przypadku osób w okresie rozrodczym z uwagi na możliwe lub stwierdzone działania teratogenne produktu leczniczego (1).

Program ten ma zapewnić, że w chwili rozpoczęcia leczenia kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży, nie zajdzie w ciążę w czasie terapii oraz po jej zakończeniu (2).

- W skład ME dla walproinianów w ramach programu zapobiegania ciąży zostały wprowadzone: przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej (specjaliści zajmujący się leczeniem padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, ginekolodzy/położnicy, położne, pielęgniarki i farmaceuci),
- poradnik dla pacjentki,
- karta dla pacjentki oraz
- formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem.

Rola farmaceuty w przypadku ME przygotowanych dla produktów zawierających walproiniany polega na przekazaniu karty pacjentki przy każdorazowym wydaniu walproinianu i upewnieniu się, że pacjentka rozumie jej treść. Karta pacjentki powinna być wydana z walproinianem w oryginalnym opakowaniu, na którym zamieszczono stosowne ostrzeżenie. Dodatkowo, należy przypomnieć pacjentce o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji. Zapytać pacjentkę czy otrzymała poradnik dla pacjentki, oraz przypomnieć, że informacje na temat stosowania walproinianu u ko-

biet zdolnych do posiadania potomstwa oraz zagrożeń związanych z przyjmowaniem walproinianu w okresie ciąży można znaleźć również na stronie internetowej www.walproiniany.pl. Farmaceuta również powinien poinformować pacjentkę, aby nie przerywała stosowania walproinianu i aby pilnie skontaktowała się ze swoim lekarzem w przypadku planowania ciąży lub podejrzenia ciąży. Dodatkowe informacje na temat stosowania walproinianu oraz ME można znaleźć na stronie internetowej pod adresem www.walproiniany.pl.

Materiały edukacyjne dla produktów po zmianie kategorii dostępności leku z Rp na OTC

Furoinian mometazonu jest glikokortykosteroidem, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne jest jego zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Furoinian mometazonu znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. Produkty lecznicze zawierające substancję aktywną, furoinian mometazonu, w postaci aerozolu do nosa wskazane są w leczeniu objawów zdiagnozowanego przez lekarza sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych w wieku od 18 lat (5).

Materiały edukacyjne dla tych produktów zostały opracowane w celu zminimalizowania następujących zagrożeń: przedawkowanie, działanie ogólnoustrojowe, perforacja przegrody nosowej oraz ryzykami związanymi z kategorią dostępności leku bez recepty [ryzyko maskowania astmy jako choroby podstawowej oraz stosowanie produktu poza wskazaniami w populacji pediatrycznej (powodujące opóźnienie wzrostu)].

Materiały te składają się z następujących elementów:

- przewodnik dla farmaceutów,
- poradnik dla pacjenta,
- instrukcja na temat prawidłowego stosowania leku.

Rola farmaceuty polega na przekazaniu pacjentowi informacji dotyczącej bezpiecznego i skutecznego stosowania leku, a także poinformowania go, w jakich przypadkach należy zasięgnąć porady lekarza.

Dodatkowe informacje o materiałach edukacyjnych dla produktów zawierających substancję aktywną, furoinian mometazonu, są dostępne po zeskanowaniu smartfonem kodu QR zamieszczonego w ulotce dla pacjenta i na opakowaniu leku lub na dedykowanej stronie internetowej.

Materiały edukacyjne dla produktów zawierających metotreksat

22 sierpnia 2019 roku Europejska Agencja Leków zaleciła aktualizację środków minimalizacji ryzyka dla wszystkich produktów zawierających **metotreksat** ze wskazaniem wymagającym schematu dawkowania raz w tygodniu. Te działania były następstwem wielokierunkowej analizy wyników zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych, a nawet śmiertelnych przypadków przedawkowania metotreksatu u pacjentów, którzy przez nieuwagę przyjmowali ten lek raz dziennie, a nie jeden raz w tygodniu.

Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych i immunomodulujących. Jest wskazany do stosowania w leczeniu takich nowotworów, jak ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL), oraz różnych schorzeń o podłożu zapalnym, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, a także w leczeniu pomocniczym choroby Leśniowskiego-Crohna pozwalającym zmniejszyć zapotrzebowanie na steroidy.

Jednak schemat dawkowania metotreksatu jest inny w każdej grupie wskazania. W leczeniu nowotworów złośliwych metotreksat można stosować w różnych schematach podawania, włącznie z dawkowaniem raz na dobę. Natomiast, w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w których wymagana jest terapia immunosupresyjna, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycy, choroba Leśniowskiego-Crohna i inne choroby autoimmunologiczne, zaleca się podawanie raz w tygodniu w pojedynczej małej dawce (6). Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (z ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) zbadał przyczyny źródłowe wspomnianego wyżej ryzyka błędów w stosowaniu leku i zauważył, że może ono wystąpić na wszystkich etapach procesu leczenia farmakologicznego (od momentu wystawienia recepty poprzez wydanie leku w aptecce do momentu przyjęcia go przez pacjenta). Dlatego, zalecono przygotowanie materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego oraz pacjentów (karta ostrzegawcza pacjenta). Celem przygotowania tych ME jest unikanie potencjalnie śmiertelnych błędów w dawkowaniu metotreksatu stosowanego w leczeniu chorób zapalnych. ME będą także zawierać przypomnienie dla farmaceuty o konieczności udzielenia pacjentowi porad dotyczących nieumyślnego, błędnego dawkowania raz na dobę zamiast raz w tygodniu.

Farmaceuta wydając pacjentowi (lub jego opiekunowi) metotreksat do leczenia chorób zapalnych powinien udzielić jasnych wskazówek na temat dawkowania raz w tygodniu, sprawdzić, czy pacjent (lub jego opiekun) rozumie konieczność przyjmowania leku raz w tygodniu i zweryfikować tę wiedzę każdorazowo przy wydawaniu leku pacjentowi. Podczas wydawania leku z metotreksatem farmaceuta powinien przepisać określony dzień tygodnia przyjmowania leku na karcie pacjenta. Farmaceuta powinien pokazać albo przekazać pacjentowi kartę pacjenta, która będzie stanowić zewnętrzne opakowanie leku lub będzie znajdować się wewnątrz opakowania (7).

Materiały edukacyjne oraz system kontrolowanego dostępu dla produktu leczniczego wydawanego z przepisu lekarza, zawierającego środki odurzające lub substancje psychotropowe (Rpw)

Produkt leczniczy zawierający chlorowodurek esketaminy w dawce 28 mg w aerozolu do nosa jest nowym lekiem o działaniu przeciwdepresyjnym. Przeznaczony jest do stosowania w połączeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor, SSRI lub Selective Serotonine and Noradrenaline Reuptake inhibitor, SNRI) w leczeniu osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Mechanizm działania tego leku polega na nieselektywnym, niekonkurencyjnym hamowaniu receptora N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu. Dzięki antagonizmowi receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a następnie do zwiększenia sygnalizacji neurotroficznej, co może przyczynić się do przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu, odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych. Przywrócenie neurotransmisji dopaminergicznej w obszarach mózgu zaangażowanych w nagrodę i motywację oraz zmniejszenie stymulacji obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi (8).

Sposób działania enancjomeru S-racemicznej ketaminy jest powiązany z występowaniem określonych działań niepożądanych: przejściowych stanów dysocjacyjnych i zaburzeń percepcji (dysocjacja), zaburzeń świadomości (sedacja), podwyższenia ciśnienia tętniczego i nadużywania substancji. Produkt leczniczy został zarejestrowany z kategorią dostępności z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe (Rpw).

Zgodnie z Aneksem II.D załącznika do decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego chlorowoderek esketaminy, podmiot odpowiedzialny ma zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt jest wprowadzany do obrotu, wdrożono materiały edukacyjne oraz system kontrolowanego dostępu w celu zminimalizowania ważnego zidentyfikowanego ryzyka nadużywania leku.

Produkt jest przeznaczony do samodzielnego przyjmowania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia i powinien być wydawany do placówek ochrony zdrowia, w których będzie podawany produkt, zgodnie z ustaleniami na poziomie państwa członkowskiego, w oparciu o wymagania prawne w danym kraju i (lub) krajowy system ochrony zdrowia. Gdy podawanie jest przeznaczone dla pacjentów ambulatoryjnych, powinno być zarezerwowane wyłącznie dla warunków, w których pacjent jest odpowiednio monitorowany.

Materiały edukacyjne dla tego produktu leczniczego składają się z przewodnika dla pracowników ochrony zdrowia, który ma na celu zwrócenie uwagi na ryzyko przejściowych stanów dysocjacyjnych i zaburzeń percepcji, nadużywania leków, zaburzeń świadomości i zwiększenia ciśnienia tętniczego. Do przewodnika dla pracowników ochrony zdrowia dołączona jest „Lista kontrolna dotycząca gotowości pacjenta do opuszczenia placówki”, celem której jest pomoc pracownikom ochrony zdrowia w ocenie, kiedy pacjenta można uznać za stabilnego po podaniu produktu zawierającego chlorowoderek esketaminy i można bezpiecznie pozwolić mu opuścić klinikę/placówkę, gdzie podano w/w produkt.

Dla pacjenta przygotowany jest materiał edukacyjny - przewodnik, który ma na celu zwrócenie uwagi na ryzyko przejściowych stanów dysocjacyjnych i zaburzeń percepcji, nadużywania leków, zaburzeń świadomości i zwiększenia ciśnienia krwi. Dodatkowo, ma na celu zwiększenie świadomości na temat etapów samodzielnego podawania tego produktu pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia oraz

wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (8). W odniesieniu do tego leku wdrożono też system kontrolowanego dostępu.

System (program) kontrolowanego dostępu należy do dodatkowych środków minimalizacji ryzyka obejmuje działania mające na celu kontrolę dostępu do produktu leczniczego poza poziomem kontroli zapewnianym przez rutynowe środki minimalizacji ryzyka, tj. status prawny (np. Rpw). Ponieważ program kontrolowanego dostępu ma duże zastosowanie dla wszystkich zainteresowanych stron (pacjent oraz lekarz), stosowanie takiego programu powinno być ograniczone i kierować się wyraźną potrzebą terapeutyczną produktu w oparciu o wykazane korzyści (np. produkt leczniczy leczy poważną chorobę bez alternatywnych terapii; leczy pacjentów, u których nie powiodły się istniejące terapie), charakter związanego z tym ryzyka (np. ryzyko zagraża życiu lub ryzyko nadużywania leku) oraz prawdopodobieństwo, że takim programem można zarządzać.

Przykłady wymagań, które należy spełnić, zanim produkt zostanie przepisany lub wydany w systemie (programie) kontrolowanego dostępu, są wymienione poniżej:

- przeprowadzenie specjalnych badań pacjenta w celu zapewnienia zgodności z ściśle określonymi kryteriami klinicznymi;
- lekarz przepisujący produkt leczniczy lub pacjent dokumentuje otrzymanie produktu i zrozumienie informacji o poważnym ryzyku związanym z produktem;
- wyraźne procedury systematycznej obserwacji pacjenta poprzez rejestrację w określonym systemie gromadzenia danych, np. rejestr pacjentów;
- leki udostępniane do wydawania wyłącznie przez apteki zarejestrowane i zatwierdzone do wydawania produktu (1).

W przypadku chlorowodoru esketaminy system kontrolowanego dostępu ma na celu minimalizację ryzyka nadużywania produktu w Polsce. Ten cel będzie realizowany poprzez dostarczenie produktu w Polsce bezpośrednio z określonych hurtowni do podmiotów leczniczych oraz lekarzy wykonujących zawód w ramach praktyki zawodowej z pominięciem aptek ogólnodostępnych. Dodatkowo, dostarczanie produktu odbywać się będzie wyłącznie do podmiotów, które potwierdzą spełnianie warunków, w których stosowany ma być produkt: możliwość odpowiedniej obserwacji pacjenta po podaniu produktu,

dopóki nie zostanie uznany za klinicznie stabilnego i gotowego do opuszczenia podmiotu leczniczego; możliwość monitorowania ciśnienia krwi pacjenta przed i po przyjęciu produktu (w tym posiadanie niezbędnego wyposażenia) oraz posiadanie sprzętu do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz personelu przeszkolonego w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej, w przypadku, gdy produkt ma być stosowany u pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego.

Podsumowanie

Celem niniejszej publikacji było przedstawienie wybranych informacji na temat materiałów edukacyjnych dla farmaceutów, w jakim celu są przygotowywane i jak powinny być wykorzystywane przez farmaceutów w codziennej praktyce w ramach bezpiecznego stosowania produktów leczniczych przez pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf
2. Gawryś M. Materiały edukacyjne i komunikaty bezpieczeństwa – przewodnik po dodatkowych środkach minimalizacji ryzyka. Almanach 12(3), 2017:10-15
3. Smyła E. Zalecenia i sposób postępowania z materiałami edukacyjnymi na podstawie informacji Prezesa Urzędu z dnia 28.05.2019 w sprawie zasad oceny i zatwierdzenia materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan, RMP). Almanach (w druku)
4. Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Informacja Prezesa Urzędu z dnia 28.05.2019 w sprawie zasad oceny i zatwierdzenia materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan, RMP) <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urzu-z-dnia-28052019-w-sprawie-zasad-oceny-i-zatwierdzania-materia%C5%82%C3%B3w>
5. Charakterystyki produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną furoinian mometazonu
6. Charakterystyki produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metotreksat
7. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków, Informacja dotycząca produktów leczniczych zawierających metotreksat <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products>
8. Charakterystyka produktu leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego chlorowoderek esketaminy

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 Krystyna Cegińska-Perun

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

Nowe spotkanie w Erice – apel o zmiany

New Meeting In Erice - Call For Change

dr Agata Maciejczyk, Tatiana Ukhaliuk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, niepożądane działanie leku*

Streszczenie

W artykule przedstawiono postulaty sformułowane podczas spotkania w Erice dotyczące koniecznych zmian w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Przedstawiono dwa skrajne podejścia - indywidualne i epidemiologiczne, które powinny się uzupełniać, by stworzyć optymalne warunki leczenia. Większość informacji o leku, którymi dysponujemy o leku pochodzi z wiarygodnych badań klinicznych. Jednak rzadko kiedy zostają uwzględnione indywidualne cechy pacjenta, co zdecydowanie utrudnia dobór odpowiedniej terapii. Kluczową rolę w bezpieczeństwie farmakoterapii, czyli wykrywaniu nowych do tej pory niezdiagnozowanych zagrożeń wciąż odgrywa monitorowanie spontaniczne. Skrupulatnie zebrane dane o działaniu niepożądanym leku stanowią cenne źródło wiedzy. Wzrost świadomości wśród społeczeństwa o zasadach bezpieczeństwa stosowania leku a także większe zaangażowanie pracowników ochrony zdrowia w pozyskiwanie informacji o problemach i wpływie terapii na zdrowie pacjenta stanowią podstawę ewolucji całego obszaru nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Key words: *Pharmacovigilance, adverse drug reaction*

Summary

The article presents the postulates formulated during the meeting in Erice regarding necessary changes in the pharmacovigilance system. Two extreme approaches have been presented - individual and epidemiological, which should complement each other to create optimal treatment conditions. Most of the information that we have about the drug comes from reliable clinical trials. However, the patient's individual characteristics are rarely taken into account, which definitely hampers the selection of appropriate therapy. Spontaneous adverse drug reaction monitoring system still plays a key role in pharmacotherapy safety, which is the detection of new undiagnosed threats. Meticulously collected data on the adverse drug reaction is a valuable source of knowledge. Increased public awareness of the principles of drug safety as well as greater involvement of healthcare professionals in obtaining information on problems and the impact of therapy on patient health are the basis for the evolution of the entire area of pharmacovigilance.

„*Erica Call for Change*” to dokument przygotowany przez grupę ekspertów, pacjentów i ich reprezentantów, którzy zebrali się w sycylijskim Erice we wrześniu 2019 r. Było to kolejne spotkanie, z których pierwsze odbyło się wiele lat temu, w 1996 r. Autorzy zwrócili uwagę na wpływ nowych narzędzi na podejmowanie decyzji klinicznych. Przede wszystkim, oparcie ich na danych pochodzących z badań prowadzonych na dużych populacjach i ich znamienności statystycznej. Wyrazili przy tym obawę, że mogą one w pewnym stopniu zastępować dotychczas stosowane i sprawdzone metody. Grupa zaapelowała o zmiany w podejściu do opieki nad pacjentem. Wskazała na pewne specyficzne bariery stojące na przeszkodzie do ich dokonania. Opublikowany dokument jest odzwierciedleniem zbiorowych opinii i proponuje przyjęcie nowej perspektywy w postrzeganiu związku przyczynowo-skutkowego w diagnostyce klinicznej i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Nie trzeba przekonywać, że praktyka kliniczna ulega szybkim przemianom i wpływa na nią rozwój technologii.

W wielu krajach korzysta się z nowoczesnych narzędzi opartych na sztucznej inteligencji czy skomplikowanych programach statystycznych. Z kolei lekarz opiera swoją pracę na zdobytej wiedzy o patologii, fizjologii, farmakologii. Oczywiście permanentne kształcenie przypisane temu zawodowi wymaga zapoznawania się z nowymi osiągnięciami i danymi z prowadzonych badań i innych dowodach określających skuteczność leczenia, w tym na informacjach dotyczących szkód jakie może przynieść leczenie konkretnemu choremu.

Lekarz, a także inne osoby wykonujące zawody medyczne, mają do dyspozycji oceny wartości leków dokonywane w odniesieniu do całej populacji. Jednakże wiedza ta niekoniecznie prowadzi do podejmowania optymalnych decyzji w doborze terapii dla konkretnego pacjenta. Należy zatem wziąć pod uwagę wszystkie dane dotyczące chorego, w tym jakie świadczenia otrzymuje i jakie alternatywne świadczenia są dla niego dostępne w danym systemie ochrony zdrowia.

Podczas spotkania uznano, że aby nadać kierunek

pożądanym zmianom należałoby zebrać ekspertów reprezentujących wiele dziedzin - naukowców, epidemiologów, klinicystów, farmaceutów, przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, specjalistów od przekazywania informacji, pacjentów, filozofów nauki, którzy przedstawiliby własną perspektywę i doświadczenia. Jednym z pytań, które czeka na odpowiedź to: jak praktycy-klinicyści i badacze mogą wykorzystać informacje o pacjencie i od pacjenta, czyli jak należałoby przełożyć indywidualne doświadczenia na praktykę ogólną, służącą bezpiecznemu leczeniu chorych. Zaapelowano o wykorzystanie wszystkich dostępnych możliwości do zapewnienia opieki najlepszej z możliwych. Zwrócono uwagę na sprawy - wydawałoby się - oczywiste, czyli na to, że lekarz musi postrzegać pacjenta jako osobę, a nie jednostkę chorobową i dążyć do usunięcia. Specjalizacja i wprowadzenie wielu metod diagnostycznych sprzyja niestety odhumanizowaniu medycyny, a także jej rozbiciu na „fragmenty”. Wymaga to dobrej koordynacji działań, by faktycznie chory odniósł korzyść z wysokospecjalistycznych procedur. Konieczne jest w tym kontekście autentyczne zaangażowanie personelu medycznego, ale też „wciągnięcie” pacjenta w proces terapeutyczny. Konsekwencją takiej postawy byłoby dostrzeżenie wszystkich faktów, czynników i okoliczności mogących zaburzać proces terapeutyczny, charakterystyczny dla danego chorego.

Podkreślono, że przy podejmowaniu decyzji trzeba brać pod uwagę informacje z wiarygodnych badań klinicznych, ale nie należy pomijać indywidualnych cech pacjenta, a te nie muszą być niestety zgodne z wynikami badań prowadzonych z udziałem dużych populacji. Kluczowe jest połączenie „starego” z „nowym”. Trzeba byłoby znaleźć sposób jak zachować holistyczne, humanistyczne podejście, któremu hołdowała tradycyjna medycyna, korzystając jednocześnie z możliwości jakie daje dostęp do nowoczesnych narzędzi (przede wszystkim diagnostycznych). Wydaje się to niewykonalne, ponieważ wymaga połączenia indywidualnego podejścia i jednocześnie kierowania się wiedzą dotyczącą dużych grup pacjentów.

W konsekwencji chodzi też o pogodzenie interesu społecznego (zdrowia publicznego), zapewnienia optymalnej opieki na poziomie populacji z najlepszą opieką dla konkretnego chorego, biorąc pod uwagę jego osobiste potrzeby. Jest przecież oczywiste, że interwencje przynoszące korzyści lub szkody całej społeczności niekoniecznie mogą przynieść korzyść lub szkody każdemu z jej członków. Wszyscy zgadzają się, że nauka musi opierać się na dowodach. Za

wiarygodne i cenne uważa się obserwacje obejmujące wystarczająco liczną grupę badaną, które uzyskały znamienność statystyczną. Stąd zaufanie do badań kontrolowanych.

Jednak przyjmując inny punkt widzenia można uznać, że obserwacja konkretnego pacjenta może być równie cenna jak badanie kliniczne. Prawidłowe metodologicznie badania kliniczne czy przeglądy systematyczne nie obejmują przecież wszystkich przypadków. Patrząc od tej strony - hipoteza, że lek X spowodował reakcję niepożądaną Y jest warta rozważenia nawet wówczas, gdy nie znajduje odzwierciedlenia w badaniach na dużej grupie pacjentów i powtarzających się obserwacjach. Przypadki specyficznych objawów mogą zdarzać się rzadko, ale mogą mieć znaczenie i wzbogacać, czy nawet umożliwiać, zrozumienie zachodzących mechanizmów. Nie powinno się ich lekceważyć.

Gdy lek A często wywołuje reakcję B, to nie jest niestety zawsze jasne, czy wynika to z właściwości samego leku, czy też cechy pacjenta wpływają na to, że u niego właśnie wystąpi działanie B. Zbieramy obserwacje, a więc tylko (lub aż) przejaw pewnego działania. W wielu przypadkach obserwujemy korelację, nie mając pewności co do istnienia danej cechy leku. Każdy człowiek ma unikalne cechy, które wpływają na sposób, w jaki reaguje na lek. Trudność stanowi nie tylko obserwacja co się zdarzyło na poziomie populacji, ale także zidentyfikowanie czynników determinujących kiedy i jak podać lek konkretnemu pacjentowi, by było to bezpieczne. Te dwa skrajne podejścia obrazuje wyrażane od lat zdziwienie i zadawane pytania- dlaczego mimo ogromnej różnorodności ludzie w większości przypadków reagują na lek podobnie? (a więc badajmy duże grupy chorych) i drugie - dlaczego u jednych pacjentów, występuje działanie niepożądane po leku, a u innych, wydawałoby się pod wieloma względami bardzo podobnych, nie - (a więc nie odrzucajmy obserwacji i doświadczeń jakie przynosi obserwacja konkretnego chorego). To drugie podejście nakazuje, by tak postępować aby pacjent otrzymał leczenie uwzględniające jego indywidualne potrzeby.

Leczenie chorób musi być procesem ciągłym, stale ocenianym i modyfikowanym w zależności od potrzeb. Kwestia bezpieczeństwa pacjenta, a więc też bezpieczeństwa farmakoterapii, czyli mówiąc wprost, jej zagrożeń, należy oceniać w odniesieniu do konkretnego chorego, biorąc pod uwagę jego doświadczenia i historię choroby. Oczywiście, wypróbowaną przez dziesięciolecia metodą jest w tym względzie monitorowanie spontaniczne, czyli niczym nie stymulowane,

dobrowolne zgłoszenia przypadków działań niepożądanych leków, jakie przytrafiły się choremu. Od kilku lat (w UE od 2012 r.) zbierane są opisy przypadków nie tylko od fachowych pracowników opieki zdrowotnej, ale też od pacjentów.

Podczas spotkania podkreślono, że dobrze udokumentowane zgłoszenia są bardzo cennym źródłem wiedzy, ale niestety większość z nich zawiera mało informacji, uniemożliwiając ich rzetelną ocenę. Należy więc wszystkimi możliwymi sposobami zachęcać do podawania wszystkich faktów, szczegółów i okoliczności dotyczących chorego i jego leczenia. Każdy opis powinien być skrupulatnie zbierany i analizowany, z zastosowaniem metod naukowych i standardów etycznych, by mógł zostać wykorzystany przy ocenie związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją. Należy zapraszać pacjentów do udziału we własnym procesie leczniczym i współpracować z nim, nie okazując mu lekceważenia czy wyższości. Cele, które należałoby osiągnąć są zdefiniowane, ale trudne je zrealizować w praktyce.

Trzeba zapewnić najlepsze leczenie i opiekę dla wszystkich, pokonując ograniczenia systemu opieki zdrowotnej, zbyt krótkiego czasu zdefiniowanego przez procedury postępowania, biurokracji, uwzględniania kosztów leczenia - wiadomo, że pieniędzy jest zawsze za mało, a postęp medycyny paradoksalnie zwiększa potrzeby finansowe. Decydenci podkreślają, że przy ograniczonym budżecie, przeznaczenie pieniędzy na jednych przekreśla szansę udzielenia pomocy innym. Najbardziej wymownym przykładem są terapie chorób rzadkich, zwykle ogromnie kosztowne.

Innym rodzajem trudności jest właściwe wykorzystanie indywidualnego doświadczenia i informacji o terapii pacjenta uwzględniające politykę ochrony danych osobowych i przepisy dotyczące zarządzania danymi wrażliwymi.

Trzeba uświadomić wszystkim zainteresowanym stronom, że *dowody na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją nigdy nie będą kompletne*. Bez względu na to jak wiele danych się zgromadzi zawsze pozostanie pewien obszar niepewności co do przyczyn i skutków obserwowanych reakcji. Tym samym bardzo ważna jest otwarta postawa, przygotowanie na przypadkowe odkrycia, wyzbycie się myślenia i działania szablonowego, aby w razie zidentyfikowania istotnej reakcji niepożądaną zrobić z tego odkrycia właściwy użytek i nie zaszkodzić pacjentom. Owocem dyskusji w Erice było sformułowanie rekomendacji. Zalecenia ujęto w dziesięciu dezyderatach:

1. Podnieść, lub wręcz obudzić, u zwykłych ludzi i osób wykonujących zawody medyczne zdolność postrzegania szkód, jakie może wyrządzić lek lub wyrób medyczny.
2. Zmienić kulturę prawną i zarządczą systemu opieki zdrowotnej. Konieczne jest przekierowanie myślenia, że wszystko powinno być poufne na przeświadczenie, że wszystko powinno być transparentne.
3. Wzmocnić obowiązujące uregulowania prawne, poprawić przepisy nieskuteczne, wdrożyć efektywne przepisy regulujące te obszary, które do tej pory im nie podlegały.
4. Przenieść odpowiedzialność za przekazywanie informacji o farmakoterapii z przemysłu farmaceutycznego na system opieki zdrowotnej i wesprzeć wiedzą personel medyczny ordynujący i stosujący leki i wyroby medyczne.
5. Przekonać, że przepisywanie i stosowanie leków i wyrobów medycznych powinno być skrojone na potrzeby konkretnego pacjenta.
6. Ułatwić dostęp do adekwatnych danych.
7. Uznać opisy przypadków, także tych przekazywanych przez pacjentów, za ważne, wartościowe źródło informacji o szkodach, jakie może przynieść stosowanie produktów leczniczych i wyrobów medycznych.
8. Poprawić podstawowe i ustawiczne kształcenie wszystkich uczestników systemu, obejmując nim pracowników opieki zdrowotnej, decydentów i ogół społeczeństwa.
9. 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.
10. Ugruntować (lub ustalić) 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].

Niestety przyglądając się powyższym postulatom trzeba stwierdzić, że mimo zauważalnego postępu nadal widzimy rozdźwięk między dostępnymi informacjami o lekach, a informacjami oczekiwanymi. Patrząc na dokumenty z poprzednich spotkań w Erice (1996) i Erice Declaration (1997) oraz spotkania w 2006 r. i Erice Manifesto (2006) można powrócić do pierwotnych zapisów.

Deklaracja z Erice z 1997 r. pomimo zmian, jakie zaszły w kolejnych latach, nadal postrzegana jest jako drogowskaz dla aktywnej, etycznej, jawnej, skupionej na pacjencie wymianie informacji odnoszącej się do bezpieczeństwa leczenia, a w Erice Manifesto rozwinęto jej myśl i zaproponowano konkretne działania, ponieważ ciągle zbyt mało wiadomo o specyficznych pozytywnych i negatywnych działaniach leków i ich wpływie na życie pacjentów. Już w ubiegłych latach zwracano uwagę, że dostrzegalne są bariery, jakie stwarza biurokracja, nie zawsze sprawdzone i trafne wymagania, brak tzw. woli politycznej, a w konsekwencji wystarczających środków na wsparcie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

By sprostać wymaganiom XXI wieku system ten musi stać się bardziej elastyczny i wspierający klinicystów w stawianiu prawidłowej diagnozy, informowaniu o opcjach terapeutycznych i zapewnieniu powszechnie i łatwo dostępnej informacji o lekach - jednoznacznej, precyzyjnej, wiarygodnej i pełnej. By to osiągnąć system powinien działać w sposób zintegrowany, spójny i stale udoskonalany. Lekarze wciąż nie zachęcają pacjentów do zadawania pytań, wyrażania wątpliwości i dzielenia się swoimi doświadczeniami i obserwacjami o działaniu leków. Już wówczas wskazywano, że odrębne punkty kontaktowe (np. tworzenie specjalnych, darmowych linii telefonicznych, aplikacji na telefon) powinny zapewnić łatwy sposób wymiany informacji z pacjentem, by poznać jego problemy i wpływ terapii na jego życie. W związku z tym, tradycyjne postrzeganie systemu nadzoru powinno zostać poszerzone na cały system opieki zdrowotnej, także kwestie związane ze środowiskiem naturalnym.

Najprostszym przykładem to czas, jak lekarz może poświęcić jednemu pacjentowi. Jeżeli tego czasu jest za mało, to trudno oczekiwać rozmowy na temat działań niepożądanych i cierpliwego wysłuchania pacjenta. Ważne jest również, by ośrodki uniwersyteckie i inne instytucje edukacyjne, w tym szkoły na poziomie podstawowym, uczyły zasad bezpiecznego stosowania leków. Dostępne narzędzia technologiczne, media społecznościowe powinny bardziej zaangażować się w podnoszenie wiedzy o lekach i ich stosowaniu, zachęcać do dyskusji i zapewniać kontakt z kompetentnymi osobami, odpowiadającymi na pytania, korygującymi i wyjaśniającymi błędne poglądy. Konieczna jest właściwa polityka lekowa, systemowa ocena stosowanych leków, służąca eliminowaniu produktów przynoszących niewiele korzyści, a obarczonych ryzykiem.

Mnogość dostępnych leków wymaga od lekarza zdobywania wiedzy o nich, a nie każdy nowy lek jest tego

wart (nie mówiąc o zwiększeniu możliwości popełnienia pomyłki, gdy trzeba zapamiętać szczegóły o ogromnej liczbie dostępnych produktów, z których tylko nieliczne przynoszą rzeczywisty postęp terapii).

Niezwykle ważne jest wyeliminowanie stosowania leków bez potrzeby. Z badań użycia leków niezbieżnie wynika, że co najmniej połowa leków jest właśnie tak przepisywana. Nadzór nad bezpieczeństwem stosowania leków powinien stanowić integralny element badań i praktyki klinicznej, służyć zbieraniu informacji jak leki są używane w praktyce klinicznej i jakie są wyniki leczenia. Wiedza ta powinna posłużyć do tworzenia przewodników bezpiecznej farmakoterapii.

Trzeba też niestety skonstatować, że *działania niepożądane nie cieszą się zainteresowaniem, pomimo, że ciągle utrzymują się w czołówce przyczyn zgonów, wyprzedzając cukrzycę, POChP czy wypadki komunikacyjne* [2]. Najczęściej są to niepożądane działania leków typu A, czyli te, które rozumiemy, możemy je przewidzieć, wytłumaczyć mechanizm. Występują one często gdy podawane są zbyt długo, niejednokrotnie w zbyt dużych dawkach, są zależne od wielkości dawki, i w związku z tym w wielu przypadkach można im zapobiec, przy uważnym, zindywidualizowanym przepisywaniu leków. Istnieje więc ogromne pole do poprawy sytuacji, która nie uległa zasadniczej poprawie od dziesięcioleci.

Na zakończenie warto zauważyć, że porównując pierwsze i ostatnie dokumenty, napisane w Erice widać zmianę języka opisującego problem. W najnowszym tekście używany jest jednoznaczny termin *szkoda/krzywda (harm)*, który w pierwotnych dokumentach opisywany był jako *niepożądane działanie leku* czy jeszcze bardziej enigmatycznie bezpieczeństwo stosowania leku. Świadczyć to może o większej transparentności i jednoznaczności, a z drugiej strony pewnego rodzaju determinacji i zniecierpliwieniu, że pomimo ogromnych osiągnięć medycyny i dającego szeroki wachlarz możliwości postępu technologicznego nie przybliżono się tak, jak byśmy sobie życzyli do rozwiązania kwestii bezpiecznego leczenia.

Piśmiennictwo:

1. <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2019/12/The-Erice-Statement.pdf>
2. Ivor Ralph Edwards. A New Erice Considering the Safety of Medicines in the 21 st Century. Drug Saf. 92017) 40:845-849

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 kwietnia do czerwca 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 April 2020 to June 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 kwietnia do czerwca 2020 r.

Produkty lecznicze zawierające metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg

Metokarbamol to lek zmniejszający napięcie mięśniowe działający na poziomie ośrodkowego układu nerwowego a nie bezpośrednio na mięśnie, nerwy i płytkę nerwowo-mięśniową. Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym o właściwościach przeciwgorączkowych. Produkty lecznicze w postaci preparatów złożonych o stałej dawce (ang. *fixed dose combination* – FDC) zawierające 380 mg metokarbamolu i 300 mg paracetamolu wskazane są do stosowania w krótkim, objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego. W Unii Europejskiej produkty te zostały dopuszczone do obrotu po raz pierwszy w Hiszpanii w 1985 r.

W ostatnim czasie zostały opublikowane prace kwestionujące skuteczność produktów leczniczych FDC zawierających metokarbamol i paracetamol w zatwierdzonym ww. wskazaniu, a także bezpieczeństwo jednoczesnego podawania tych substancji. 27 maja 2019 r. właściwy organ krajowy w Niemczech BfArM

przekazał sprawę do CHMP, który rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka produktów zawierających metokarbamol i paracetamol w dawkach 380 mg i 300 mg.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych będących przedmiotem procedury, CHMP stwierdził, że pomimo pewnych ograniczeń tych danych, nie ma podstaw do podania w wątpliwość skuteczności działania tych produktów w zarejestrowanym wskazaniu. Ponieważ nie odnotowano żadnych nowych istotnych informacji na temat interakcji pomiędzy składnikami tych produktów leczniczych, stwierdzono, że nie jest konieczne prowadzenie dodatkowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Podsumowując, CHMP uznało, że stosunek korzyści do ryzyka produktów FDC zawierających metokarbamol i paracetamol w dawkach 380 mg i 300 mg wskazanych do stosowania w krótkim objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego pozostaje pozytywny. Konieczne jest wprowadzenie jednak pewnych zmian w drukach informacyjnych tych produktów.

Produkty lecznicze zawierające sól wapniową fosfomycyny, sól disodową fosfomycyny, sól sodową fosfomycyny lub trometamol fosfomycyny

W związku z powszechnym na świecie problemem rosnącej oporności bakterii na leki przeprowadzane są ponowne oceny starszych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

Jednym z takich leków jest fosfomycyna stosowana w Unii Europejskiej od wielu lat. Fosfomycyna jest antybiotykiem o działaniu bakteriobójczym wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów. Mechanizm działania polega na hamowaniu tworzenia ściany komórkowej bakterii (blokowanie syntezy peptydoglikanu). Ponadto substancja ta ma zdolność hamowania adhezji drobnoustrojów do nabłonka dróg moczowych i układu oddechowego, a także zdolność hamowania tworzenia biofilmu i zmiany jego struktury.

Procedurę oceny leków zawierających fosfomycynę jako substancję leczniczą wszczęto 7 grudnia 2018 r. na wniosek Niemiec, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, w celu ponownego oszacowania stosunku korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach. Za konieczną uznano także ocenę i ujednoczenie treści druków informacyjnych w kontekście dawkowania i czasu stosowania leku oraz ocenę aktualności informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania i właściwości farmakologicznych.

Po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych oraz biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną i aktualne wytyczne kliniczne, CHMP uznał, że fosfomycyna jest nadal istotną opcją terapeutyczną. Stosunek korzyści do ryzyka został oceniony osobno dla poszczególnych postaci fosfomycyny.

Dla fosfomycyny w postaci *proszku do sporządzania roztworu do infuzji* stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, infekcyjnego zapalenia wsierdza, zakażeń kości i stawów, szpitalnego zapalenia płuc, w tym respiratorowego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych oraz bakteriemii o potwierdzonym albo podejrzanym związku z wymienionymi powyżej zakażeniami, we wszystkich grupach wiekowych, gdy stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu uznawane jest za nieodpowiednie. Ponadto CHMP uznał, na podstawie analizy schematu dawkowania fosfomycyny w postaci dożylniej w za-

proponowanych powyżej wskazaniach, że obecnie dostępne dane są wystarczające do poparcia aktualnych schematów dawkowania. Zgodnie z opinią Komitetu konieczne jest dodanie w drukach informacyjnych ostrzeżenia dotyczącego stosowania leczenia skojarzonego w celu ograniczenia ryzyka wzrostu oporności oraz podkreślenie potrzeby kontroli stężeń sodu i potasu.

Zweryfikowane zostały również dane o działaniach niepożądanych i uznano, że ryzyko ich wystąpienia można zminimalizować przez zamieszczenie specjalnych ostrzeżeń i zaleceń w drukach informacyjnych. Należy również zaktualizować w drukach informacyjnych dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

W odniesieniu do *fosfomycyny z trometamolem* stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za pozytywny w leczeniu niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt, a stosowana w tym wskazaniu pojedyncza dawka 3 g jest właściwa. Stosunek korzyści do ryzyka jest również pozytywny dla produktów fosfomycyny z trometamolem wskazanych do okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego. Podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów w tym wskazaniu zobowiązane są dodatkowo do przedłożenia danych uzasadniających dawkowanie. Ponadto CHMP wskazał na konieczność harmonizacji druków informacyjnych dla produktów zawierających fosfomycynę z trometamolem w kontekście przeciwwskazań.

Ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych produktów, według opinii Komitetu, można zminimalizować przez zamieszczenie specjalnych ostrzeżeń i zaleceń w drukach informacyjnych. Zmiana w drukach informacyjnych dotyczy także aktualizacji danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

Należy zauważyć, że w pozostałych wskazaniach tj. leczenie pooperacyjnych zakażeń układu moczowego, obfity bezobjawowy bakteriomocz, ostry bakteryjny zespół cewkowo-pęcherzowy, nieswoiste zapalenie cewki moczowej, nawracające zakażenia układu moczowego, profilaktyka okołozabiegowa (wskazanie szerokie), ostre niepowikłane zakażenia układu moczowego u dzieci, bezobjawowy bakteriomocz i ostre zapalenie pęcherza moczowego w czasie ciąży, stosunek korzyści do ryzyka uznano za negatywny.

Dodatkowo, w przypadku stosowania *pojedynczej dawki 2 g fosfomycyny z trometamolem* w leczeniu

ostrzych niepowikłanych zakażeń układu moczowego u dzieci, CHMP zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, chyba że spełnione zostaną warunki zniesienia zawieszenia obejmujące przedłożenie właściwych dowodów naukowych wykazujących pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

Preparaty do stosowania doustnego obecne na rynku to także preparaty z *solą wapniową fosfomycyny*, które są stosowane w leczeniu niepowikłanych zakażeń przewodu pokarmowego, zakażeń skórnych i zakażeń układu moczowego. Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności soli wapniowej fosfomycyny w leczeniu niepowikłanych zakażeń przewodu pokarmowego i zakażeń skórnych, CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Pomimo dostępności ograniczonych danych w odniesieniu do wskazania jakim jest leczenie zakażeń układu moczowego u kobiet, stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu uznano za pozytywny z zastrzeżeniem warunku dotyczącego pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Warunkiem jest złożenie dodatkowych danych na temat profilu farmakokinetycznego oraz

skuteczności stosowania soli wapniowej fosfomycyny w tym wskazaniu.

W przypadku *fosfomycyny do podawania domięśniowego* nie przedstawiono wystarczających danych klinicznych pozwalających określić skuteczność i bezpieczeństwo tych produktów. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka dla produktów domięśniowych zawierających jako substancję czynną fosfomycynę jest negatywny i dlatego CHMP zaleca zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów leczniczych. Jednocześnie Komitet zaznacza, że zawieszenia te, po przedłożeniu odpowiednich danych, które wykażą pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających fosfomycynę do podania domięśniowego, mogą zostać zniesione.

Powyższa ocena przeprowadzona przez CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która 9 czerwca 2020 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej.

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 kwietnia do czerwca 2020 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

1-propanol/2-propanol/2-difenyloł	Awatrombopag
Abemacyklib	Awelumab
Acytretyna	Benralizumab
Aklidyny bromek/formoterolu fumaran dwuwodny	Bazedoksyfen
Aksykabtagen cyloleucel	Bedakilina
Alergeny do celów leczniczych: ambrozja bylicolistna <i>Ambrosia artemisiifolia</i> (dla produktów rejestrowanych na poziomie krajowym)	Betametazon/tetryzolina
Alergeny do celów leczniczych: standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> (dla produktów rejestrowanych na poziomie krajowym)	Bezlotoksumab
Alglukozydaza alfa	Biperyden
Ambroksol	Bosentan
Ambroksol/klenbuterol	Bromoheksyna
Aminosalicylan sodu	Brygatynib
Anagrelid	Buprenorfina (implant)
Andeksanet alfa	Buprenorfina/nalokson
Atenolol/chlortalidon	Ceftaroliny fosamil
Autologiczna frakcja komórkowa zawierająca komórki CD34+ transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA	Cerliponaza alfa
	Cerytynib
	Chlorchinaldol/promestrien (tabletki dopochwowe)
	Choriogonadotropina alfa
	Cyklokrzemian sodowo-cykonowy
	Cyklosporyna (podanie miejscowe)
	Dakomitynib

Dalbawancyna
 Dapagliflozyna
 Daratumumab
 Darunawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru
 Darwadstrocel
 Defibrotyd
 Delamanid
 Denosumab (wskazanie w leczeniu osteoporozy i utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego)
 Dinoproston
 Dinutuksymab beta
 Dolutegrawir/rylpiwiryna
 Drospirenon/etynyloestradiol
 Dulaglutyd
 Edoksaban
 Ekulizumab
 Eluksadolina
 Emicizumab
 Empagliflozyna/linagliptyna
 Etelkalcetyd
 Etrawiryna
 Felbamat
 Finasteryd
 Fluocynolonu acetonid (implant do ciała szklistego w aplikatorze)
 Flutykazon/salmeterol (dla produktów rejestrowanych na poziomie krajowym)
 Galcanezumab
 Gemtuzumab ozogamycyny
 Glibenklamid (dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Glikopironiowy bromek (dla produktów rejestrowanych centralnie wskazanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP))
 Glikopironiowy bromek (wskazanie w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku)
 Glikopironiowy bromek/ formoterol
 Granisetron (system transdermalny, plaster)
 Heksylu aminolewulinian
 Hydrokortyzon (wskazanie w leczeniu niewydolności nadnerczy, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu)
 Hydroksymaślan sodu (podanie doustne)
 Idarucyzumab
 Idebenon (dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Infliksymbab
 Insulina aspart
 Insulina degludec/liraglutyd
 Insulina glargine/liksysenatyd
 Izawukonazol
 Izofluran
 Izoniazyd
 Kariprazyna
 Ketokonazol (dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Klenbuterol
 Klewidypina

Kobicystat/elwitegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru
 Konestat alfa
 Kortykorelina
 Kryzotynib
 Kwas chenodeoksycholowy (wskazanie w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, ksantomatozie mózgowo-ścięgnowej; dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Kwas cholowy
 Kwas zoledronowy (wskazanie w chorobie nowotworowej i złamaniach)
 Larotrektylib
 Lerkanidypina
 Letermowir
 Lorlatynib
 Ludzki czynnik krzepnięcia VII
 Ludzki inhibitor C1-esterazy (dla produktów rejestrowanych na poziomie krajowym)
 Lusutrombopag
 Mepolizumab
 Metoksylfluran
 Midostauryna
 Modafinil
 Mogamulizumab
 Naldemedyna
 Naloksegol
 Necytumumab
 Netupitant/ palonosetron
 Nifuroksazyd
 Nintedanib (wskazanie w chorobach układu oddechowego)
 Obinutuzumab
 Okrelizumab
 Okryplazmina
 Okskarbazepina
 Oktokog alfa
 Ozenoksacylina
 Ozymertylib
 Padeliporfin
 Panitumumab
 Parathormon
 Parykalcytol
 Pasyreotyd
 Patiromer
 Pegwaliaza
 Pramiracetam
 Prasteron (stosowanie dopochwowe)
 Prukalopryd
 Ranibizumab
 Raltegrawir
 Rurioktokog alfa pegol
 Rybocyklib
 Rytanawir
 Rytuksymbab
 Rywaroksaban
 Ryzankizumab

Skoniugowane estrogeny (CE)/octan medroksyprogesteronu (MPA)
 Sofosbuvir/ledipasvir
 Sole wapnia/cholekalcyferol
 Sotagliflozyna
 Styrypentol
 Susoktokog alfa
 Szczepionka przeciw grypie pandemicznej [H5N1] (antygen powierzchniowy, inaktywowana z adiuwantem), szczepionka przeciw grypie prepanemicznej [H5N1] (antygen powierzchniowy, inaktywowana z adiuwantem)
 Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
 Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)
 Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego
 Tadalafil
 Talazoparyb
 Talimogen laherparepwek

Technet (^{99m}Tc)
 Telbiwudyna
 Tenekteplaza
 Tetrabenazyna
 Tikso Kortol, chlorheksydyna/ tikso Kortol piwalanu
 Tobramycyna (roztwór do nebulizacji; dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Tofacytynib
 Trabektedyna
 Trientyna
 Turoktokog alfa
 Tyldrakizumab
 Tymolol (podanie ogólnoustrojowe)
 Walsartan/rozuwastatyna
 Welmanaza alfa
 Wernakalant
 Westronidaza alfa
 Wolanesorsen

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 kwietnia do czerwca 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.

Alafenamid tenofowiru (PSUSA/00010575/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vemlidy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alafenamid tenofowiru, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrze-

żenia i informacji o środkach ostrożności dotyczących nefrotoksyczności.

Alemtuzumab (PSUSA/00010055/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lemtrada**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alemtuzumab, wskazanego w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis – RRMS*). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji ostrzeżenia na temat postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy – PML*) i nabytej hemofilii A, a także dodania informacji na temat ryzyka zapalenia osierdzia.

Artenimol/ piperachina (PSUSA/00001069/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eurartesim**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne artenimol i piperachinę, stosowanego w leczeniu niepowikłanej malarii wywołanej przez zakażenie pasożytem *Plasmodium falciparum*.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.1 i 4.4 ChPL w celu uwzględnienia ryzyka rozwoju oporności *P. falciparum* na lek oraz dodania ostrzeżenia o obszarach, gdzie występuje oporność na lek. Ponadto reko-

mendacja dotyczy aktualizacji punkt 4.5 ChPL w celu dodania informacji o interakcji między efawirenzem a substancjami czynnymi leku oraz zaktualizowanie listy leków, przy których jednoczesnym podawaniu z produktem Eurartesim należy zachować szczególną ostrożność.

Atezolizumab (PSUSA/00010644/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecentriq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, wskazanego w leczeniu pacjentów dorosłych z rakiem urotelialnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *triple-negative breast cancer* – TNBC).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działań niepożądanych zapalenia błony naczyniowej i łuszczycy.

Budezonid/ formoterol (PSUSA/00010585/201908),
(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym).

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **BiResp Spiromax, DuoResp Spiromax** dopuszczonych do obrotu centralnie zawierających jako substancje czynne budezonid i formoterol oraz produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne budezonid i formoterol dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w regularnym leczeniu astmy, w którym właściwe jest stosowanie leczenia skojarzonego, i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany działania niepożądanego: chrypka na: dysfonia, w tym chrypka.

Cemiplimab (PSUSA/00010780/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Libtayo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną cemiplimab, wskazanego do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem z przerzutami, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych: odrzucenie przeszczepu narządów mięsnych (częstość występowania: nieznana), zapalenie mięśni (częstość

występowania: rzadko), duszność (częstość występowania: często). Rekomendacja dotyczy także dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia na temat odrzucenia przeszczepu narządów mięsnych.

Deferazyroks (PSUSA/00000939/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Exjade**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deferazyroks, stosowanego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem (nadmiaru żelaza w organizmie).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat ryzyka niewydolności wątroby, także śmiertelnej, a także marskości i zapalenia wątroby typu C oraz ostrzeżenia odnośnie przerwania leczenia w przypadku owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwotoku.

Deksametazon (wskazanie w leczeniu szpiczaka mnogiego), (PSUSA/00010480/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Neofordex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deksametazon, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi produktami leczniczymi.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia przełomu guza chromochłonnego.

Dupilumab (PSUSA/00010645/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dupilixent**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dupilumab, stosowanego w leczeniu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, a także jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego.

Durwalumab (PSUSA/00010723/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imfinzi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego

rającego jako substancję czynną durwalumab, wskazanego w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji odnośnie działań niepożądanych: zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barrégo.

Erenumab (PSUSA/00010699/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aimovig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną erenumab, wskazanego do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zaparć.

Flucyklowina (¹⁸F), (PSUSA/00010594/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Axumin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną flucyklowinę (¹⁸F), stosowanego jako lek diagnostyczny w badaniu obrazowym PET w celu stwierdzenia czy nastąpił nawrót raka prostaty.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania zalecenia odnośnie opróżniania pęcherza przed podaniem radiofarmaceutyku.

Fremanezumab (PSUSA/00010758/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ajovy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fremanezumab, wskazanego do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywki, świądu, wysypki i obrzęku. Ponadto rekomendacja dotyczy dodania ww. reakcji nadwrażliwości jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Ibrutinib (PSUSA/00010301/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imbruvica**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrutinib, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworami krwi: chłoniak z komórek płaszczą, przewlekła białaczka limfocytowa, makroglobulinemia Waldenströma.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat pęknięcia śledziony w następstwie przerwania leczenia ibrutinibem. Poza tym rekomendacja dotyczy dodania w punktach 4.4 i 4.8 ChPL informacji i ostrzeżenia na temat działania niepożądanego: niewydolność serca, w punkcie 4.8 ChPL działania niepożądanego: dermatoz neutrofilowych i w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia na temat limfohistiocytozy hemofagocytowej.

Iksazomib (PSUSA/00010535/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ninlaro**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną iksazomib, stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o mikroangiopatii zakrzepowej oraz dodania jej jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

Irynotekan (postacie liposomalne), (PSUSA/00010534/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Onivyde pegylated liposomal**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną irynotekan, stosowanego w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania regorafenibu do listy leków wymienionych jako przykłady inhibitorów UGT1A1.

Metotreksat (PSUSA/00002014/201910), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Nordimet**, **Jylamvo** dopuszczonych do obrotu centralnie zawierających jako substancję czynną metotreksat oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metotreksat dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu niektórych chorób autoimmunologicznych i/lub nowotworów złośliwych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu dodania informacji o konieczności odbycia przez pacjenta szkolenia w zakresie prawidłowego stosowania metotreksatu w przypadku samodzielnego podawania produktu (preparaty do iniekcji). Ponadto aktualizacja dotyczy punktu 4.5 ChPL w celu zmiany istniejącego już zapisu dotyczącego interakcji metotreksatu z tlen-

kiem azotu (produkty bez wskazań w onkologii lub ciąży pozamacicznej). Rekomendacja odnosi się także do aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego złuszczenie naskórka/ złuszczonego zapalenia skóry z nieznaną częstością występowania (wszystkie produkty), a także w celu dodania lub zmiany działania niepożądanego parestezji/hipestezji (niedoczulicy) z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka i dodania obrzęku jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania (produkty zawierające niskie dawki metotreksatu).

Midazolam (dotyczy roztworów do stosowania w jamie ustnej, wskazanych w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych), (PSUSA/00010118/201909), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Buccolam** dopuszczonego do obrotu centralnie zawierającego jako substancję czynną midazolam oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną midazolam dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, wskazanych w leczeniu przedłużonych, ostrych (nagłych) napadów drgawkowych u dzieci i młodzieży. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania obrzęku naczynioruchowego jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Naltrekson/bupropion (PSUSA/00010366/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mysimba**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne naltrekson i bupropion, wskazanego do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u pacjentów dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 2 ulotki dla pacjenta w celu odzwierciedlenia informacji na temat nie stosowania produktu leczniczego u kobiet planujących zajście w ciążę, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Nintedanib (wskazanie onkologiczne), (PSUSA/00010318/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vargatef**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nintedanib, stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o sepsie.

Niraparyb (PSUSA/00010655/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zejula**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niraparyb, stosowanego jako lek przeciwnowotworowy u pacjentek dorosłych z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zmiany istniejącego ostrzeżenia na temat nadciśnienia tętniczego, dodania nowego ostrzeżenia na temat zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posteriori reversible encephalopathy syndrome* – PRES) oraz dodania przełomu nadciśnieniowego i PRES jako działań niepożądanych występujących z częstością określaną jako rzadka.

Pazopanib (PSUSA/00002321/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Votrient**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pazopanib, wskazanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma* – RCC) oraz mięsaków tkanek miękkich (ang. *soft tissue sarcoma* – STS).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zespołu rozpadu guza nowotworowego jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Pitolisant (PSUSA/00010490/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Wakix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pitolisant, wskazanego do stosowania u dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez katapleksji.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania myśli samobójczych jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania oraz punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o zgłaszanych przypadkach występowania myśli samobójczych.

Szczepionka przeciw rotawirusowi (żywa), (PSUSA/00002666/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **RotaTeq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawie-

rającego pięć żywych szczepów rotawirusa, z których każdy zawiera inny antygen (G1, G2, G3, G4 i P1[8]), stosowanego u niemowląt w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat stosowania szczepionki u dzieci, które były narażone w macicy na leczenie immunosupresyjne.

Talidomid (PSUSA/00002919/201910), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Thalidomide Celgene** dopuszczonego do obrotu centralnie zawierającego jako substancję czynną talidomid oraz produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne talidomid dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Zmiana dotyczy aktualizacji warunków i ograniczeń dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania produktów leczniczych.

Wortioksetyna (PSUSA/00010052/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Brintellix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wortioksetynę, stosowanego w leczeniu depresji dużej u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych: bezsenność, agresja, pobudzenie (z nieznaną częstością występowania) oraz jaskra (z częstością występowania określaną jako rzadka), a także dodania ostrzeżenia na temat agresji i pobudzenia oraz informacji o doniesieniach o fałszywie dodatnich wynikach testów immunologicznych na obecność metadonu w moczu.

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 kwietnia do czerwca 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.

1-propanol/ 2-propanol/ kwas mlekowy (PSUSA/00010414/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne połączenie 1-propanolu, 2-propanolu i kwasu mlekowego, stosowanych jako płyn do higienicznej i chirurgicznej dezynfekcji skóry rąk.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka: rumień (zastąpienie obecnego zapisu zaczerwienienie) i uczucie pieczenia.

Artemeter/ lumefantryna (z wyjątkiem tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej), (PSUSA/00000236/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne artemeter i lumefantrynę, wskazanych w leczeniu ostrej malarii u dzieci i dorosłych, zwłaszcza postaci opornych na inne leczenie.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego opóźnionej niedokrwistości hemolitycznej z nieznaną częstością występowania.

Deksamfetamina (PSUSA/00000986/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksamfetaminę, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z brakiem koncentracji uwagi (ang. *attention-deficit hyperactivity disorder* – ADHD) u dzieci i młodzieży oraz w leczeniu narkolepsji u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania aktualnych informacji na temat stosowania lisdeksamfetaminy, amfetaminy i deksamfetaminy w okresie ciąży.

Hydrokortyzon (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy), (PSUSA/00010328/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną hydrokortyzon, stosowanych jako terapia zastępcza w niewydolności kory nadnerczy oraz jako środek przeciwwzapalny.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego kardiomiopatii przerostowej z nieznaną częstością występowania oraz stosownego ostrzeżenia o tym działaniu niepożądanym, jak również dodania, w punkcie 4.8 ChPL, jako działania niepożądanego zwiększenia masy ciała z nieznaną częstością występowania. Powyższe rekomendacje dotyczą produktów leczniczych stosowanych ogólnoustrojowo, za wyjątkiem wskazanych w niedoczynności nadnerczy w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Karbidopa/ lewodopa (PSUSA/00000548/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne karbidopę i lewodopę, wskazanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat przypadków polineuropatii u pacjentów leczonych żelazem dojelitowym zawierającym lewodopę z karbidopą.

Lenograstym (PSUSA/00001839/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lenograstym, stosowanych w celu zmniejszenia na-

silenia i skrócenia czasu trwania neutropenii oraz w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żylnych i tętnicznych oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania wzrostu stężenia białka C-reaktywnego oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żylnych i tętnicznych jako działań niepożądanych.

Lewozymendan (PSUSA/00001858/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewozymendan, wskazanych w krótkim leczeniu ostrych stanów niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca w przypadkach, gdy standardowa terapia nie jest wystarczająca oraz gdy za odpowiednie uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu zmiany zalecenia dotyczącego stosowania lewozymendanu przez kobiety w okresie karmienia piersią, by doprecyzować, że kobiety stosujące lewozymendan nie powinny karmić piersią, aby uniknąć potencjalnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u niemowląt. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 6.6 ChPL w celu dodania informacji o możliwości wystąpienia opalescencji i precypitacji, gdy lek rozcieńczony jest do większych stężeń niż zalecane.

Metylofenidat (PSUSA/00002024/201910)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metylofenidat, wskazanych w leczeniu ADHD u dzieci i dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania dysfemii (jąkania) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania oraz dodania przypisów wyjaśniających sposób określania częstości występowania bruksizmu i szczykościsku.

Opium (PSUSA/00010670/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną opium, wskazanych w przypadku biegunki lub ciężkiej biegunki u osób dorosłych, gdy stosowanie innych leków przeciwbiegunkowych nie jest wystarczające.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL

w celu dodania ostrzeżenia o interakcji pomiędzy inhibitorami P2Y12 a morfiną, która jest jedną z substancji aktywnych opium.

Sotalol (PSUSA/00002774/201908)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sotalol, stosowanych głównie w nadkomorowych i komorowych zaburzeniach rytmu serca.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania: łysienie, nadpotliwość, trombocytopenia.

Sumatryptan (PSUSA/00002832/201909)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sumatryptan, wskazanych w leczeniu napadów migreny z aurą lub bez aury.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych: ból spowodowany urazem, ból spowodowany stanem zapalnym, dysfagia.

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

Xonvea– doksyliny wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek IE/H/0963/001 (wcześniej UK/H/7015/001/MR)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Xonvea i obejmowała ocenę danych w okresie od 1 lutego 2018 r. do 31 stycznia 2019 r.

Produkt leczniczy Xonvea został zarejestrowany do stosowania w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet

ciężarnych, gdy brak jest odpowiedzi na tradycyjne leczenie. Jako substancje czynne lek zawiera połączenie doksyliny i pirydoksyny.

W okresie sprawozdawczym zgłaszano działania niepożądane uznane za zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Xonvea, nie zidentyfikowano żadnych sygnałów bezpieczeństwa w czasie trwania, aktualnie już zamkniętego, wielośrodkowego badania klinicznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa leku Xonvea. Na prośbę FDA zaktualizowano druki informacyjne w celu dodania informacji o możliwym wpływie leku na wyniki badania przesiewowego moczu na obecność metadonu, opiatów i fencyklidyny (PCP).

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że nie pojawiły się żadne nowe istotne informacje mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xonvea oraz że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne połączenie doksyliny i pirydoksyny pozostaje niezmienny.

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 kwietnia do czerwca 2020 r.

Key words: Recommendations 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 April 2020 to June 2020.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 14-17 kwietnia 2020 r.

Andeksanet alfa – błędne wyniki oznaczania aktywności anti-FXa (EPITT nr 19493)

Zmiany nastąpiły w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne) ChPL i dotyczą dodania ostrzeżenia na temat ryzyka uzyskania zawyżonych wyników oznaczenia aktywności anti-FXa. W związku z powyższym nie zaleca się monitorowania leczenia andeksanetem alfa na podstawie aktywności anti-FXa.

Ibuprofen, ketoprofen i produkty złożone o stałej dawce do stosowania ogólnego — poważne nasilenie zakażeń (EPITT nr 19415)

Zmiana dotyczy punktów 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) i 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL. Dodano informacje na temat maskowania objawów zakażenia podstawowego, w szczególności w przypadku pozaszpitalnego

bakteryjnego zapalenia płuc i bakteryjnych zakażeń skóry związanych z ospą wietrzną.

Idelalizyb — reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (EPITT nr 19500)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano informacje na temat ciężkich reakcji skórnych poprzez dodanie informacji o możliwości wystąpienia, obok zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS).

Insulina – amyloidozą skórna (EPITT nr 19499)

Zmiana odnosi się do punktów 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i polega na dodaniu informacji o możliwości wystąpienia amyloidozą skórnej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością

występowania oraz zalecenia dotyczące zmiany miejsca wstrzyknięcia insuliny i kontroli stężenia glukozy we krwi po zmianie miejsca wstrzyknięcia. Zalecenia te dotyczą wszystkich produktów zawierających insulinę.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 11-14 maja 2020 r.

Barycetynib – zapalenie uchyłków (EPITT nr 19496)

Zmiana dotyczy punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL. Dodano informację na temat przypadków zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego odnotowanych w badaniach klinicznych i w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy uzupełnić działania niepożądane o zapalenie uchyłków z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Buprenorfina; buprenorfina, nalokson – interakcja z lekami serotonergicznymi prowadząca do zespołu serotoninowego (EPITT nr 19475)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL należy zamieścić informację o możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego w wyniku jednoczesnego podawania leków zawierających jako substancję czynną buprenorfinę i innych leków serotonergicznym.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) – nowe informacje na temat znanego ryzyka raka piersi (EPITT nr 19482)

Zmiana polegająca na wprowadzeniu nowych istotnych informacji pochodzących z obszernej metaanalizy i dotyczących znanego ryzyka wystąpienia raka piersi obejmuje punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL. Rekomendacja dotyczy leków zawierających jako substancje czynne: chlorotrianizen; skoniugowane estrogeny; skoniugowane estrogeny i bazedoksyfen; dienestrol; dietylostylbestrol; estradiol; estradiol i noretysteron; estriol; estron; etynyloestradol; metalenestryl; moksestrol; promestrien; tibolon.

Mirtazapina – amnezja (EPITT nr 19506)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako częsta: amnezję, która w większości przypadków ustępowała po odstawieniu leku.

Mirtazapina – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (EPITT nr 19565)

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 poważnych niepożądanych reakcji skórnych (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze odwarstwianie się naskórka, reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi, pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy.

Sertralina - mikroskopowe zapalenie jelita grubego (EPITT nr 19513)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: mikroskopowe zapalenie jelita grubego z nieznaną częstością występowania.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 8-11 czerwca 2020 r.

Dezogestrel – zahamowanie laktacji (EPITT nr 19504)

W punkcie 4.6 (Wpływ na płodność, ciężę i laktację) ChPL należy zaktualizować informacje na temat wpływu dezogestrelu na wytwarzanie mleka, zgodnie z aktualnie dostępnymi danymi z badań klinicznych i z danymi uzyskanymi w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających dezogestrel. Należy także odpowiednio zaktualizować informacje w punkcie 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne) ChPL.

Produkty zawierające makrogol (wszystkie masy cząsteczkowe i skojarzenia) do oczyszczania jelita – niedokrwienne zapalenie jelita grubego (EPITT nr 19517)

Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy uzupełnić o informację na temat możliwości wystąpienia niedokrwiennego zapalenia jelita grubego.

Piśmiennictwo:

- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
- <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%9Bniania_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).