

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 2/2018 (16)

Szanowni Państwo,

W drugim numerze Biuletynu z 2018 roku przedstawiamy artykuł dotyczący funkcjonowania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu w lipcu 2012 roku zasadniczych zmian, mających na celu usprawnienie działań w tym zakresie zarówno agencji rejestracyjnych jak podmiotów odpowiedzialnych. Systemy zostały stworzone ponad pół wieku temu, więc kilkuletnia obserwacja nie jest zapewne w pełni miarodajna. Analizy są jednak potrzebne, by spozrzeć kierunek zmian i zdefiniować obszary wymagające dalszego doskonalenia.

W Biuletynie zamieściliśmy też materiał omawiający decyzje organów europejskich podjętych w ostatnim czasie dotyczące bezpieczeństwa stosowania wielu innych leków.

Na zakończenie - apel o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje.

Zachęcamy Państwa do zapoznania się z przygotowanymi przez nas tekstami.

Prezes Urzędu



Grzegorz Cessak

Przegląd działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

An Overview Of The Pharmacovigilance System

Agata Maciejczyk, Aleksandra Niedźwiecka

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zarządzanie ryzykiem

Streszczenie: Z okazji upływu 5 lat od wprowadzenia w Polsce zmienionego prawa unijnego dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dokonano przeglądu niektórych aspektów jego działania.

Key words: Pharmacovigilance, risk management

Summary: On the occasion of fifth anniversary of the implementation of the revised pharmacovigilance legislation the review aims at providing an overview of some aspects of pharmacovigilance system.

Minęło 6 lat od wejścia w życie nowych przepisów unijnych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i prawie 5 lat od ich transpozycji do polskiego prawa.

Wiadomo, że powodem zmian była zbyt mała skuteczność systemów. Dane z roku 2008

potwierdziły ten stan - niepożądane działania leków (ndl) spowodowały 5% hospitalizacji i aż 197 000 zgonów rocznie w krajach unijnych. Obciążenia dla budżetu oszacowano na 79 mld euro [1].

O rodzajach wprowadzonych zmian pisaliśmy niejednokrotnie - idei większej jawności podejmowania decyzji, łatwiejszego dostępu do informacji, unikania powielania pracy, wdrażania we wszystkich państwach członkowskich tych samych decyzji w tym samym czasie, objęcia jednym systemem wszystkich problemów, jakie niesie ze sobą farmakoterapia poprzez poszerzenie definicji ndl, wytypowania leków wymagających szczególnie starannego monitorowania, pozyskiwanie wyczerpujących danych poprzez prowadzenie badań porejestacyjnych, wzmocnienia roli pacjentów itd.

W centrum systemu znajduje się baza Eudravigilance (EV), gromadząca dane o ndl, związanych ze stosowaniem każdego z zarejestrowanych w UE produktu leczniczego. System EV obok zbioru opisu przypadków o ndl zawiera informacje o lekach (charakterystyki produktów leczniczych), a także repozytorium okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Działający od wielu lat system EV jest ciągle udo-

skonalany i modyfikowany. Dwudziestego drugiego listopada 2017 r. osiągnął pełną funkcjonalność.

Agencje rejestracyjne i podmioty odpowiedzialne mają obowiązek monitorowania bazy w celu identyfikacji nowego ryzyka lub zmiany już poznanego ryzyka (sygnału). Najważniejsze jest wykrycie takiego zagrożenia, które wpływa na ocenę stosunku korzyści do ryzyka danego leku. Osiąga się to poprzez proces zarządzania ryzykiem, na który składa się jego wykrycie, walidacja, potwierdzenie, analiza, ocena ważności problemu i wydanie odpowiednich rekomendacji - o ile są one potrzebne (np. wprowadzenia zmian w informacji o leku).

Europejska Agencja Leków, a ściślej mówiąc jej Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) zajmuje się wykrywaniem sygnałów związanych z przyjmowaniem leków rejestrowanych w procedurze centralnej, a agencje krajowe zajmują się identyfikacją sygnałów w odniesieniu do leków rejestrowanych w procedurze narodowej, wzajemnego uznania i zdecentralizowanej.

Informacje, na podstawie których wykrywa się sygnały mogą pochodzić z kilku źródeł – monitorowania spontanicznego, badań klinicznych i epidemiologicznych, a także z piśmiennictwa fachowego.

W roku 2016 - 30% z 94 zidentyfikowanych sygnałów ocenionych przez PRAC stało się powodem zmiany informacji o leku, 3 związane były z publikacją komunikatu, 4 podlegały procedurze wyjaśnia-

jącej, jeden wymagał wyjaśnienia poprzez przeprowadzenie porejestacyjnego badania bezpieczeństwa, jeden pociągnął za sobą zmiany w planie zarządzania ryzykiem (RMP).

Między innymi wykryto sygnał o zwiększonym ryzyku amputacji palców stóp u pacjentów leczonych lekiem przeciwcukrzycowym - kanagliflozyną. Wniosek taki wyciągnięto analizując dane z 2 badań klinicznych CANVAS i CANVAS-R. PRAC zalecił rozesłanie komunikatu opisującego ten problem. W ramach procedury wyjaśniającej dokonano oceny całej klasy leków – inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 i zalecono dokonanie zmian w informacji o leku.

W przypadku innego leku – tiokolchikozydu, stosowanego w leczeniu bolesnych przykurczów mięśni, zalecono jego stosowanie tylko w małych dawkach i przez jak najkrótszy czas - ze względu na wykrycie właściwości genotoksycznych tej substancji.

Ciągła weryfikacja wartości leków, szczególnie w sytuacji wykrycia nowych ndl była i jest jednym z najważniejszych zadań. By sprostać temu wyzwaniu konieczne jest pozyskanie wiarygodnych danych i prowadzenie rzetelnych, wszechstronnych analiz.

Uświadomiono sobie, że konieczne jest dostrzeganie ryzyka na wczesnym etapie obecności produktu w leczeniu. Konsekwencją tej konstatacji jest prawny wymóg przygotowywania planu zarządzania ryzykiem dla każdego produktu już na etapie jego rejestracji.

Co prawda wiedza zdobyta w czasie badań klinicznych musi zostać zweryfikowana danymi ze stosowania leku w codziennej praktyce, ale część zagrożeń można zdefiniować na podstawie wiedzy o mechanizmie działania leku i wynikach klinicznych badań, stanowiących podstawę uzyskania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. RMP jest kluczowym dokumentem, podlegającym modyfikacji, w miarę gromadzenia nowych danych, w którym weryfikuje się zagrożenia przypisane terapii danym lekiem.

Ocenie profilu bezpieczeństwa leków służy od lat przygotowanie przez podmioty odpowiedzialne i analiza przez agencje okresowych raportów o bezpieczeństwie. Dokumenty te zawierają ocenę stosunku korzyści do ryzyka danego leku, na podstawie danych pochodzących z codziennej praktyki klinicznej, włączając w to stosowanie poza zaaprobowanymi wskazaniami, czy informacje z przeprowadzonych badań klinicznych i epidemiologicznych. Spojrzenie na wszystkie zgromadzone dane pozwala na udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy w świetle nowych in-

formacji zmianie uległ profil bezpieczeństwa danego leku i czy potrzebne jest podjęcie działań zmniejszających ryzyko związane z jego stosowaniem.

Dokonywanie wspólnych ocen dokumentów dotyczących produktów z tą samą substancją aktywną zapobiega powielaniu pracy i daje możliwość jednolitych działań we wszystkich krajach.

Pracę z technicznego punktu widzenia ułatwia stworzenie repozytorium PSUR, gromadzącego nie tylko same dokumenty, ale także ich oceny.

Ułatwieniu dostępu do informacji posłużyła rozbudowa stron internetowych agencji narodowych i Europejskiej Agencji Leków.

Przykładowo wszystkie rekomendacje komitetu PRAC są publikowane na stronie EMA w ciągu miesiąca od każdego posiedzenia tego gremium. Dostępne są zatem dla podmiotów, których dotyczy dana informacja.

Ułatwieniu i zwiększeniu skuteczności pracy służą także procedury wyjaśniające. W wyniku krytycznej analizy danych, EMA we współpracy z PRAC wydaje rekomendacje, dotyczące konkretnych leków lub klas leków obowiązujące wszystkie kraje członkowskie. Procedury wyjaśniające pozwalają na angażowanie w ocenę naukową grup doradczych, naukowców ale także pacjentów, których problem dotyczy. Przykładowo w ostatnich latach sformułowano zalecenia dla pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2, mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, ryzyka rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u chorych ze stwardnieniem rozsianym stosujących natalizumab czy ryzyka zakażeń u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którym podaje się idelalisib.

Procedura wyjaśniająca jest jednym z najskuteczniejszych narzędzi pozwalających na skoordynowane działań poprzez wydawanie decyzji wiążących dla wszystkich krajów członkowskich.

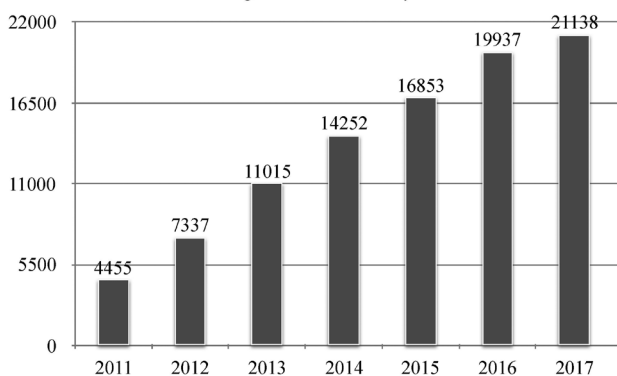
Zakres uprawnień komitetu PRAC obejmuje wiele aktywności, które mają służyć zwiększeniu bezpieczeństwa farmakoterapii. W zależności od ciężkości potencjalnego działania niepożądanego, jego wpływu na zdrowie społeczeństwa i nagłości/pilności podejmowane są różne działania od przekazania odpowiednim grupom adekwatnej informacji po wprowadzenie ograniczeń w stosowaniu leku. PRAC może zalecić między innymi prowadzenie ścisłego monitorowania pacjentów pod jakimś konkretnym kątem (np. okresowego sprawdzania aktywności enzymów wątrobo-

wych czy wykonywania badania EKG), wprowadzenia nowych ostrzeżeń lub przeciwwskazań, zalecenia zwrócenia uwagi na konkretne ndl, kontrolę dystrybucji leku, ograniczenie stosowania leku do lecznictwa zamkniętego, nadania uprawnień przepisywania leku tylko specjalistom z danej dziedziny medycyny, wydania komunikatu (tzw. Dear Health Professional Letter, Dear Doctor Letter), przygotowania materiałów edukacyjnych.

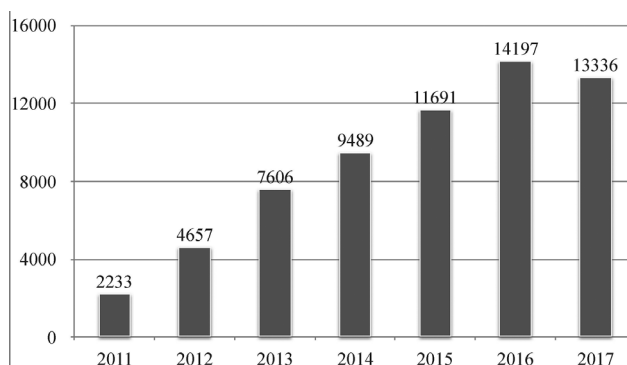
Jeżeli podejmowane kroki okazują się niewystarczające PRAC może rekomendować zawieszenie lub wycofanie leku.

Wszystkie te działania były podejmowane dawniej przez poszczególne kraje, przewaga obecnych rozwiązań polega na ich koordynacji już na poziomie unijnym. Podejmowanych jest też szereg inicjatyw m. in. SCOPE (European Commission Joint Action Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe) [2], zapoczątkowana w 2014 r. mająca na celu promowanie dobrych praktyk w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem.

Na liście leków dodatkowo (intensywnie) monitorowanych znajduje się obecnie około 300 leków. Są to przede wszystkim leki nowe.



Ryc. 1. Liczba przekazywanych zgłoszeń ndl do Urzędu w latach 2011-2017.



Ryc. 2. Liczba przekazywanych zgłoszeń ndl do Urzędu w latach 2011-2017 od przemysłu farmaceutycznego.

Nie sposób nie zauważyć zwiększającej się roli pacjentów i ich wkładu do wiedzy o ndl. Porównując liczby zgłoszeń z 3 lat przed nadaniem pacjentom prawa do bezpośredniego zgłaszania ndl i z 3 lat od wprowadzenia przepisów możemy zauważyć ich wzrost o ponad 100% (53 130 vs 113, 371).

Najwięcej zgłoszeń od pacjentów pochodzi z Holandii, Wielkiej Brytanii, Niemiec, Francji i Włoch. Przy przeliczeniu liczby zgłoszeń na milion mieszkańców ich średnia wynosi 116,3 w państwach członkowskich, 706 dla Holandii, 176 dla Wielkiej Brytanii, 121 dla Niemiec, 93 dla Francji, 89 dla Włoch. Liczba ta dla Polski wynosi 26 [3].

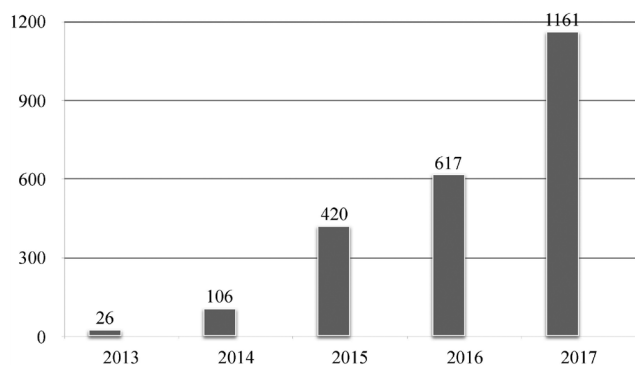
Przepisy unijne zostały transponowane do polskiego porządku prawnego pod koniec roku 2013, czyli z ponad rocznym opóźnieniem. Największa różnica obserwowana w ostatnich latach, to stale rosnąca liczba przekazywanych zgłoszeń ndl: Wykres 1.

Najszybsza zmiana nastąpiła w liczbie zgłoszeń przekazywanych przez podmioty odpowiedzialne (firmy farmaceutyczne): Wykres 2.

Ich liczba stanowiła 66,55% ogólnej liczby nadesłanych opisów przypadków.

Sukcesywnie zwiększa się także liczba zgłoszeń od pacjentów i ich opiekunów - w związku z nadaniem im uprawnień do bezpośredniego zgłaszania ndl, bez potrzeby ich potwierdzenia medycznego. Wykres 3

Od połowy 2017 roku Urząd przyjmuje również zgłoszenia przekazywane drogą telefoniczną. Wszystkich telefonów odebrano do końca roku - 813, a w pierwszej połowie roku 2018 - 1085. W większości z nich pacjenci zadawali pytania i starali się uzyskać porady medyczne, do których udzielania pracownicy Urzędu nie są upoważnieni. Tylko część rozmów polegała na zgłoszeniu przypadku działania niepożądanego. Na ich podstawie pracownicy mogli wypełnić formularze ndl. Zgłoszenia te traktowane są w taki sam spo-



Ryc. 3. Liczba przekazywanych zgłoszeń ndl do Urzędu w latach 2013-2017 od pacjentów i ich rodzin.

sób jak pozostałe. W roku 2017 były 272 zgłoszenia przekazane przez telefon, w pierwszej połowie roku 2018 - 417.

Urząd bierze udział w pracach zarówno na poziomie międzynarodowym (posiedzenia komitetu PRAC), realizując wszystkie zalecenia unijne w kraju, dokonuje ocen dokumentów zbiorczych i pojedynczych przypadków ndl, analizuje dane pod kątem wykrywania nowych zagrożeń.

Biorąc pod uwagę, że systemy nadzoru zostały powołane do życia w latach 60-tych XX wieku, czyli ponad 50 lat temu, trudno dokonywać podsumowania skutków wprowadzonych przed sześcioma laty zmian, zwłaszcza, że część okresu od 2012 roku można uznać za okres przejściowy i zmienny. Między innymi sukcesywnie opracowywane były poszczególne moduły wytycznych GVP, a część z nich doczekało się już kolejnych wersji. Od 22 listopada do bazy EV przesyłane są (obok ciężkich) wszystkie nieciężkie ndl. Ze względu na liczbę przypadków ocenionych jako nieciężkie należy zakładać bardzo szybki wzrost liczby danych w bazie. Dopiero po pewnym czasie można będzie ocenić czy i jak to wpłynie na szybkość przeszukiwania danych.

By ocenić czy wprowadzone zmiany wpłynęły na poprawę efektywności systemu należałoby prześledzić i porównać szybkość wykrywania nowych zagrożeń, czas od zidentyfikowania ryzyka do podjęcia decyzji itd. Wymaga to spojrzenia i porównania poszczególnych procesów w dłuższej perspektywie czasowej.

To co można stwierdzić z całą pewnością to ogromne i coraz większe obciążenie pracą, także oglądaną z perspektywy krajowej.

Wystarczy tu wspomnieć nadsyłane do Urzędu opisy przypadków ndl, których liczba zwiększa się corocznie o ponad 3000 zgłoszeń.

Na zakończenie warto podkreślić olbrzymią odpowiedzialność, jaka spoczywa na instytucjach oceniających wartość leków, w tym ich zagrożenia. Znany amerykański lekarz i farmakolog Louis Lasagna (1923-2003), napisał swego czasu: „Gdy nowy produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu, można być pewnym, że nie wszystko o tym leku (zarówno dobrego jak i złego) wiemy. Zawsze w zanadrzu kryją się jakieś niespodzianki”.

Powinniśmy pamiętać, że leki innowacyjne dopuszczane są do obrotu w procedurze centralnej, co z formalnego punktu widzenia daje jednoczesny dostęp do produktu ponad 500 milionom obywateli. Jest to osiągnięcie, ale też ogromna odpowiedzialność. Jeżeli

nowe zagrożenie nie zostałyby wykryte, to ryzyko mogłoby dotyczyć dużej liczby pacjentów.

Stąd kroki zmierzające do jak najlepszego zdefiniowania ryzyka jeszcze w fazie badań nad lekiem oraz jego obserwacja gdy znajdzie się już na rynku.

Piśmiennictwo:

1. Santoro A. i wsp.: Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. Drug Saf. 40: 855-869
2. Scope joint action [http://www.Scopejoinaction.eu/\(2017\)](http://www.Scopejoinaction.eu/(2017))
3. Banovac M. i wsp. Patient Reporting in the EU : Analysis of EudraVigilance Data. Drug Saf (2017) 40: 629-645

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.

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

Julita Sobieraj

Departament Oceny Dokumentacji 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 Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2018 r.

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

Summary: The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from January to March 2018, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2018 r.

Produkt leczniczy Esmya wskazany w leczeniu mięśniaków macicy

Esmya (octan uliprystalu, 5 mg) to zatwierdzony centralnie produkt leczniczy wskazany do leczenia przedoperacyjnego, a także przerywanego (okresowego) leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Od czasu dopuszczenia produktu Esmya do obrotu (2012 r.) zgłoszono cztery przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby. Ponadto zgłoszono kilka innych przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem tego produktu. Zważywszy na szacunkową ekspozycję na produkt Esmya, odpowiadającą w przybliżeniu 175 000 pacjentolat, liczba przypadków podostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby po zastosowaniu produktu Esmya wydaje się wyższa od oczekiwanej, choć podstawowa częstość występowania polekowego uszkodzenia wątroby jest niepewna. W drukach informacyjnych produktu Esmya

obecnie nie ma informacji pochodzących z danych z badań klinicznych na temat zdarzeń dotyczących wątroby. Biorąc pod uwagę niepewność co do podstawowej częstości występowania, jak też informacje o zgłoszonych przypadkach, poważny charakter zgłaszanych przypadków budzi obawy. Trzy z tych czterech przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby zgłoszono właściwym organom przed listopadem 2017 r. Ewentualny związek przyczynowy pomiędzy produktem Esmya a ostrą niewydolnością wątroby w tych trzech przypadkach skłonił do dogłębnego zbadania tego ryzyka.

W dniu 30 listopada 2017 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę na podstawie artykułu 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 biorąc pod uwagę dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy odpowiednie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Czwarty przypadek uszkodzenia wątroby prowadzący do transplantacji wątroby zgłoszono w dniu 30 stycznia 2018 r. Biorąc pod uwagę ten nowy przypadek, jak

też wszystkie wcześniej zgłoszone przypadki, komitet PRAC dokonał wstępnego przeglądu i oceny wszystkich dostępnych danych w celu rozważenia, czy niezbędne jest wprowadzenie środków tymczasowych w trakcie dalszej oceny tego problemu. Wstępny przegląd zakończono w dniu 8 lutego 2018 r.

Obecne zalecenie odnosi się jedynie do środków tymczasowych zaleconych przez PRAC dla produktu Esmya na podstawie wstępnych danych dostępnych w tym czasie. Te środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik trwającej oceny prowadzonej zgodnie z procedurą określoną w artykule 20.

W ramach środków tymczasowych PRAC zalecił, aby prowadzić regularne monitorowanie wątroby u kobiet przyjmujących lek Esmya z powodu mięśniaków macicy. Wszystkie kobiety przyjmujące lek Esmya powinny co najmniej raz w miesiącu w trakcie leczenia wykonywać test czynnościowy wątroby. W razie nieprawidłowego wyniku testu (aktywność enzymów wątrobowych wyższa niż 2-krotność górnej granicy normy) lekarz powinien przerwać leczenie i uważnie monitorować pacjentkę. Badania wątroby należy powtarzać przez 2 do 4 tygodni po przerwaniu leczenia.

PRAC zaleca także, aby na razie nie rozpoczynano podawania leku Esmya nowym pacjentkom ani kolejnego cyklu leczenia u pacjentek, które ukończyły już jeden cykl leczenia.

Opracowane przez Komitet PRAC tymczasowe zalecenia mające na celu ochronę zdrowia pacjentek zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała wstępną decyzję w dniu 16 lutego 2018 r., prawnie wiążącą, obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.

Niniejsze zalecenia nie będą miały wpływu na wnioski końcowe z trwającej procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Produkt leczniczy Xofigo wskazany w leczeniu raka prostaty

Xofigo (dichlorek radu ^{223}Ra) jest produktem dopuszczonym do obrotu w procedurze centralnej wskazywanym do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem

gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych.

Analiza wstępnych danych z badania klinicznego oceniającego działanie Xofigo w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem prowadzonego w grupie pacjentów cierpiących na bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego (ERA

223) wykazała, że częstotliwość złamań i zgonów związanych z leczeniem była większa w grupie poddanej leczeniu (dichlorek ^{223}Ra plus octan abirateronu i prednizon/prednizolon) w porównaniu z grupą kontrolną (placebo plus octan abirateronu i prednizon/prednizolon).

W kontekście znaczenia wyników badania klinicznego ERA 223 uznano, że powinny one zostać poddane przeglądowi pod względem wszystkich dostępnych danych związanych z dichlorkiem ^{223}Ra (również w kontekście dowodów na nieuprawnione użycie, które mogło mieć wpływ na dozwolone użycie) w celu oceny ich potencjalnego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Xofigo.

W dniu 30 listopada 2017 r. KE uruchomiła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla leku Xofigo oraz o wydanie zaleceń odnośnie do tego, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Po dokonaniu przeglądu dostępnych wyników wstępnych analiz i uwag dotyczących przyczyn podwyższonego ryzyka złamań i zgonu przedstawionych w badaniu ERA 223, PRAC zalecił wprowadzenie tymczasowych zmian w druku informacyjnym, aby zawrzeć w nich przeciwwskazanie do stosowania dichlorku radu ^{223}Ra w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonu/prednizolonu oraz przekazanie informacji o wynikach badania ERA 223. Ponadto z uwagi na brak niezbitych dowodów świadczących o tym, że zaobserwowane skutki były specyficzne dla połączenia dichlorku radu ^{223}Ra z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem, PRAC uznał, że pracowników ochrony zdrowia i pacjentów należy ostrzec o niepotwierdzeniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dichlorku radu ^{223}Ra w połączeniu z antagonistami receptorów androgenowych drugiej generacji, uwzględniając enzalutamid.

W związku z powyższym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Xofigo (dichlorek radu ^{223}Ra) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych. Tym samym Komitet zaleca zmianę warunków określonych w pozwoleniu na dopuszczenie Xofigo (dichlorku radu ^{223}Ra) do obrotu.

Opracowane przez Komitet PRAC tymczasowe zalecenia mające na celu ochronę zdrowia publicznej-

go zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała wstępną decyzję w dniu 19 marca 2018 r., prawnie wiążącą, obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE. Niniejsze zalecenia nie będą miały wpływu na wnioski końcowe z trwającej procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Produkt leczniczy Zinbryta stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego

Produkt leczniczy Zinbryta został dopuszczony do obrotu w 2016 r. w leczeniu nawracających postaci stwardnienia rozsianego. Po przeprowadzonej w 2017 r. ocenie wpływu leku na wątrobę, stosowanie leku zostało ograniczone do pacjentów, którzy próbowali co najmniej dwóch innych metod leczenia modyfikujących przebieg choroby i nie mogą być leżeni żadnymi innymi sposobami.

Po otrzymaniu zgłoszeń 12 przypadków zapalenia mózgu oraz zapalenia opon mózgowych i mózgu o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych produktem Zinbryta (trzy z tych przypadków były śmiertelne), Europejska Agencja Leków (EMA) rozpoczęła ocenę bezpieczeństwa produktu Zinbryta i 6 marca 2018 r. zaleciła natychmiastowe zawieszenie i wycofanie powyższego leku z obrotu.

Zalecenie Komitetu PRAC o zawieszeniu i wycofaniu z obrotu leku Zinbryta zostało przekazane Komisji Europejskiej, która wydała decyzję w dniu 08

marca 2018 r., prawnie wiążącą, obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.

Wstępny przegląd dostępnych dowodów wskazuje, że obserwowane w zgłoszonych przypadkach reakcje immunologiczne mogą być związane ze stosowaniem produktu Zinbryta. Stosowanie produktu może być również związane z ciężkimi reakcjami immunologicznymi obejmującymi kilka innych narządów.

W celu ochrony zdrowia pacjentów, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE leku Zinbryta zostało zawieszono, a partie leku wycofane z aptek i szpitali.

Żaden nowy pacjent nie powinien rozpocząć leczenia lekiem Zinbryta. Pracownicy ochrony zdrowia powinni natychmiast skontaktować się z pacjentami obecnie leczonymi lekiem Zinbryta i zalecić przerwanie leczenia i rozważenie alternatywnej terapii. Pacjenci, którzy przerwali leczenie, muszą być obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy ze względu na możliwość pojawienia się w tym okresie działań niepożądanych. Pacjenci powinni zostać poinformowani aby skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów, takich jak długo utrzymująca się gorączka, silne bóle głowy, nudności lub wymioty.

Firma wprowadzająca produkt Zinbryta do obrotu (Biogen Idec Ltd) dobrowolnie wystąpiła o wycofanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu na terenie Unii Europejskiej i poinformowała EMA o zamiarze zaprzestania badań klinicznych.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitetu PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od stycznia do marca 2018 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Substancja czynna	
Aclidinium bromide	Amlodipine besilate, hydrochlorothiazide, olmesartan medoxomil
Afamelanotide	Amlodipine, candesartan
Aflibercept (dotyczy tylko produktów ze wskazaniem onkologicznym)	Amlodipine, olmesartan
Albutrepenonacog alfa	Amorolfine
Alectinib	Antithrombin alfa
Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (Δ LNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2).	Aripiprazole
Almotriptan	Asenapine
Ambrisentan	Asfotase alfa
Amikacin	Asparaginase (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
	Ataluren
	Atazanavir, cobicistat

Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o CD34+, zawierająca komórki CD34+ transdukowane wektorem retrovirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA deaminazy adenozynowej (ADA) z ludzkich komórek macierzystych układu krwiotwórczego/progenitorowych (CD34+)
Avanafil
Azithromycin (dotyczy tylko preparatów do stosowania w okulistyce)
Baricitinib
Benserazide, levodopa
Betaxolol
Brimonidine (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Brinzolamide, brimonidine tartrate
Brivaracetam
Bromfenac
Buspirone
Caffeine (dotyczy tylko produktów we wskazaniu leczenie bezdechu pierwotnego u wcześniaków)
Canakinumab
Carbetocin
Catridecacog
Ceftazidime, avibactam
Ceftibuten
Chlorhexidine
Chlormethine
Chlorpromazine
Cidofovir
Cilastatin, imipenem
Clevidipine
Cobimetinib
Copper (64Cu) chloride
Corifollitropin alfa
Crizotinib
Cyproterone, ethinylestradiol
Dabrafenib
Daclatasvir
Dapagliflozin, metformin
Dasatinib
Demeclocycline, triamcinolone
Diltiazem
Edotreotide
Efmoroctocog alfa
Ekspandowane ex vivo autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste
Ekstrakt z kory brzozy (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Elbasvir, grazoprevir
Eliglustat
Elotuzumab
Emedastine
Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir disoproxil
Enalapril, hydrochlorothiazide
Epirubicin
Eprosartan

Eprosartan, hydrochlorothiazide
Esomeprazole, naproxen
Estradiol; estradiol, prednisolone (kremy / balsamy / emulsje do stosowania tylko w obszarze żeńskich narządów płciowych)
Etanercept (dotyczy produktu „Benepali” - dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów biopodobnych)
Evolocumab
Ferricmaltol
Fidaxomicin
Flecainide
Fluorescein (produkty wyłącznie do użytku ogólnoustrojowego)
Fluticasone propionate, formoterol fumarate dihydrate
Fluticasone, salmeterol (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Follitropin delta -
Formoterol
Galsulfase -
Glimepiride
Glycerol phenylbutyrate
Halofantrine
Human alpha1-proteinase inhibitor (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Human fibrinogen, human thrombin
Human hemin
Human normal immunoglobulin (IgG)
Human rabies immunoglobulin
Hydrochlorothiazide, moexipril
Hydroxycarbamide (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Idursulfase
Indobufen
Ingenol mebutate
Insulin glargine, lixisenatide
Ioflupane (123I)
Ketorolac (dotyczy tylko postaci do podania ogólnoustrojowego)
Ketorolac (dotyczy tylko postaci stosowanych do oczu /w okulistyce)
Ketotifen (dotyczy tylko postaci stosowanych do oczu)
Landirolol
Lanreotide
Latanoprost, timolol
Lenvatinib
Lesinurad
Levofloxacin (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Levonorgestrel/ethinylestradiol, ethinylestradiol
Lidocaine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, tropicamide
Linaclotide
Lipegfilgrastim
Lomitapide
Lonococog alfa
Loxapine (dotyczy tylko postaci – proszek do inhalacji, podzielony)

Ludzki czynnik krzepnięcia VIII, ludzki czynnik von Willebranda (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Ludzki czynnik krzepnięcia XIII
Ludzki inhibitor proteazy C1 wytwarzany z osocza ludzkiego
Magnesium sulfate, sodium sulfate, potassium sulfate
Matryca z naniesionymi, namnożonymi w hodowli, oznakowanymi chondrocytami autologicznymi
Mercaptamine (dotyczy produktów wskazanych w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny)
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta
Methoxyflurane
Mieszanka polinuklearnego tlenowodorotlenku żelaza (III), sacharozy i skrobi
Mifepristone
Migalastat
Mirabegron
Modified vaccinia Ankara virus
Mometasone
Natalizumab
Nateglinide
Nitric oxide
Nonacog alfa
Nonacog gamma
Octreotide
Olaparib
Olodaterol, tiotropium
Olsalazine
Opicapone
Oxybutynin
Palbociclib
Palivizumab
Panobinostat
Pegaspargase (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Peginterferon alfa-2a
Peginterferon beta-1a
Pentamidine
Pertuzumab
Phenylephrine, ketorolac
Piracetam
Pitavastatin
Pyronaridine, artesunate
Reslizumab
Ribavirin (dotyczy tylko postaci doustnych)
Risperidone

Sacubitril, valsartan
Safinamide
Saxagliptin
Saxagliptin, dapagliflozin
Sebelipase alfa
Selexipag -
Sodium tetradecyl sulfate
Sofosbuvir
Sofosbuvir, velpatasvir
Solifenacin
Sonidegib
Strontium (89Sr) chloride
Sulfamethizole
Szczepionka przeciw durowi brzuszemu (żywa, atenuowana)
Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)
Szczepionka przeciw rotawirusom, monowalentna (żywa, doustna)
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu A (inaktywowana) i durowi brzuszemu, polisacharydowa (adsorbowana)
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b, skoniugowana, adsorbowana
Tasimelteon
Technetium (99mTc) hynic-octeotide
Technetium (99mTc) sestamibi
Technetium (99mTc) tetrofosmin; tetrofosmin
Tedizolid phosphate
Teduglutide
Theophylline
Tigecycline
Tocofersolan
Trametinib
Triamcinolone (dotyczy tylko postaci do podania miejscowego i donosowych)
Trimetazidine
Valsartan ; valsartan, hydrochlorothiazide
Varenicline
Vemurafenib
Venetoclax

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2018 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.

Blinatumomab (PSUSA/00010460/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Blinicyto**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną blinatumomab, wskazanego w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania ataksji do działań niepożądanych z częstością występowania „często”.

Certolizumab pegol (PSUSA/00000624/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cimzia**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną certolizumab pegol, wskazanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii oraz łuszczykowego zapalenia stawów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania informacji o ryzyku nasilenia objawów zapalenia skórno-mięśniowego występującego z rzadką częstością.

Empagliflozin; empagliflozin, metformin (PSUSA/00010388/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Jardiance i Synjardy**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną odpowiednio empagliflozynę i empagliflozynę z metforminą, wskazanych do stosowania w leczeniu do-

rosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL – dodania odmiedniczkowego zapalenia nerek i posocznicy moczopochodnej w celu uzupełnienia obecnego ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zakażenia dróg moczowych, oraz dodania w punkcie 4.4 ChPL informacji, że po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Febuxostat (PSUSA/00001353/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Adenuric**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną febuxostat, wskazanego w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania nowego działania niepożądanego – agranulocytozy z częstością występowania „rzadko”.

Florbetaben (¹⁸F) (PSUSA/00010094/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Neuraceq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną florbetaben (¹⁸F), preparatu radiofarmaceutycznego wskazanego do badań z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, zmiany częstości występowania działania niepożądanego „Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia” z 1,1% na 0,9% (zmiana w klasyfikacji z „częstego” na „rzadkie”).

Ibrutinib (PSUSA/00010301/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imbruvica**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrutinib, wskazanego w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz makroglobulinemii Waldenströma.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej częstością występowania niezbyt często.

Ipilimumab (PSUSA/00009200/201703)

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

rającego jako substancję czynną ipilimumab, wskazanego w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania „pemfigoidu” (autoimmunologiczna choroba skóry), jako nowego działania niepożądanego występującego z częstością „częstość nieznana”. Ponadto należy wprowadzić „histiocytozę hemofagocytarną”, jako nowe ostrzeżenie w punkcie 4.4 ChPL oraz jako nowe działanie niepożądane występujące z częstością „częstość nieznana” w punkcie 4.8 ChPL.

Lumacaftor, ivacaftor (PSUSA/00010455/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Orkambi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lumakaftor z iwacaftorem, wskazanego w leczeniu mukowiscydozy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania zapisu „wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi” z częstością występowania „często”.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride (PSUSA/00010391/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających chlorek lutetu (¹⁷⁷Lu), w tym produktów **Endolucinbeta** i **Lumark**, dopuszczonych do obrotu centralnie, prekursorów radiofarmaceutyku, przeznaczonych do stosowania wyłącznie w celu radioznakowania produktów leczniczych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych łysienia z częstością występowania „bardzo często”. Wśród pacjentów otrzymujących terapię z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe Lutetem 177 w leczeniu guzów neuroendokrynnych obserwowano łysienie, opisywane jako łagodne i przemijające.

Methylthionium chloride (PSUSA/00002029/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Methylthionium chloride Proveblue**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pirfenidon, wskazanego w doraźnym leczeniu objawowym methemoglobinemii wywołanej produktami leczniczymi i chemicznymi.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu dodania informacji, że chlorek metylotioniniowy może spowodować ciężki lub zakończony zgonem zespół serotoninowy w razie stosowania jednocześnie z lekami serotonergicznymi. Należy unikać jednoczesnego stosowania chlorku metylotioniniowego z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego

serotoniny (SSRI), inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz inhibitorami monoaminooksydazy. Pacjenci leczeni chlorkiem metylotioniniowym w połączeniu z lekami serotonergicznymi powinni być monitorowani w celu wykrycia wystąpienia zespołu serotoninowego. W razie wystąpienia zespołu serotoninowego należy przerwać stosowanie chlorku metylotioniniowego i wdrożyć leczenie podtrzymujące. Ponadto dodano informację, że chlorek metylotioniniowy może spowodować skórną reakcję nadwrażliwości na światło w razie ekspozycji na silne źródła światła, takie jak fototerapia, lampy na sali operacyjnej lub miejscową reakcję na urządzenie oświetlające, takie jak pulsoksymetr. Należy pouczyć pacjentów o konieczności stosowania środków chroniących przed ekspozycją na światło, ponieważ po podaniu chlorku metylotioniniowego może wystąpić nadwrażliwość na światło.

Mycophenolate mofetil; mycophenolic acid (PSUSA/00010550/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mykofenolan mofetylu oraz kwas mykofenolowy, w tym produktów **Cellcept**, **Myclauseni** **Mycophenolate mofetil Teva**, dopuszczonych do obrotu centralnie, wskazanych w do stosowania w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.6 ChPL w celu zaktualizowania informacji dotyczących działania teratogennego i ciąży oraz zaleceń odnośnie antykoncepcji u mężczyzn. Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka lub poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu (MPA). MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia. Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90

dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolatu mofetylu. Mężczyźni w wieku reprodukcyjnym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji, chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Poleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Nivolumab (PSUSA/00010379/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Opdivo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niwolumab, wskazanego w leczeniu różnego typu nowotworów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome* - TLS). Częstość TLS związanego z niwolumabem nie może być oszacowana, ponieważ informacje o przypadkach TLS otrzymano z różnych źródeł, odnotowując różne wskazania i różne schematy leczenia.

Obeticholic acid (PSUSA/00009261/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ocaliva**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kwas obetycholowy, wskazanego w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (znanego również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL, w celu wzmocnienia zalecenia dotyczącego zróżnicowanego dawkowania produktu OCALIVA u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) z umiarkowanymi i ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby (tabela 2) oraz poinformowania, że przed rozpoczęciem leczenia kwasem obetycholowym musi być znany stan wątroby pacjenta.

Pixantrone (PSUSA/00009261/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Pixuvri**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną piksantron, wskazanego w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania działania niepożądanego – posocznicy z częstotnością występowania „często”.

Simeprevir (PSUSA/00010255/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Olysio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną symeprewir, wskazanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu wzmocnienia ostrzeżenia o ryzyku ciężkich reakcji nadwrażliwości na światło w odniesieniu do danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu i dodatkowo wzmocnienia przekazu dotyczącego środków ochrony przed słońcem podczas leczenia produktem Olysio (stosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej i kremów z filtrem UV podczas leczenia produktem).

Somatropin (PSUSA/00002772/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną somatropinę, w tym produktów **Nutropinaq**, **Omnitrope** i **Somatropin Biopartners**, dopuszczonych do obrotu centralnie, wskazanych w przewlekłym leczeniu dzieci z zaburzeniami wzrostu oraz dorosłych z niedoborami hormonu wzrostu.

Tabela 2. Schemat dawkowania według populacji pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych

Stadium/klasyfikacja	Bez marskości lub Klasa A w skali Child-Pugha	Klasa B lub C w skali Child-Pugha lub niewyrównana marskość wątroby
Dawka początkowa	5mg raz na dobę	5 mg raz na tydzień
Dobieranie dawki	W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej i (lub) całkowitej bilirubiny po 6 miesiącach leczenia i pacjent toleruje kwas obetycholowy, dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę	W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej i (lub) całkowitej bilirubiny po 3 miesiącach leczenia i pacjent toleruje kwas obetycholowy, dawkę można zwiększyć do 5 mg dwa razy na tydzień (w odstępie co najmniej 3 dni), a następnie do 10 mg dwa razy na tydzień (w odstępie co najmniej 3 dni) przy uwzględnieniu odpowiedzi i tolerancji
Maksymalna dawka	10 mg raz na dobę	10 mg dwa razy na tydzień (w odstępie co najmniej 3 dni)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów:

- 4.2 ChPL w celu dodania informacji na temat możliwej potrzeby optymalizacji dawki somatropiny u kobiet. Z dostępnej literatury wynika, iż większe dawki hormonu wzrostu są zazwyczaj wymagane na początku leczenia i podczas terapii podtrzymującej u kobiet z nienaruszoną osią podwzgórze-przysadka-gonady i przyjmujących doustnie estrogeny. W związku z tym, w celu osiągnięcia odpowiedzi klinicznej i biochemicznej porównywalnej do otrzymanej u mężczyzn (dawka stosowana u mężczyzn jest odpowiednio mniejsza ze względu na stwierdzoną zwiększającą się w czasie wrażliwość mężczyzn na poziom stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu ang. *Insulin like Growth Factor I*, IGF-I), lekarz powinien rozważyć stosowną modyfikację dawki u pacjentek.
- 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji o interakcjach z innymi produktami leczniczymi. Zastosowanie terapii somatropiną może wpłynąć na hamowanie aktywności dehydrogenazy 11 β-hydroksysteroidowej typu 1 (11βHSD1) i zmniejszyć stężenie kortyzolu w osoczu. U pacjentów poddanych terapii somatropiną z wcześniej niezdiagnozowaną centralną (wtórną) niedoczynnością kory nadnerczy może dojść do ujawnienia niedoczynności wymagającej zastosowania zastępczej terapii glikokortykosteroidami. Ponadto, u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną niedoczynnością kory nadnerczy leczonych glikokortykosteroidami może być konieczne zwiększenie stosowanej u nich dawki po rozpoczęciu terapii somatropiną, gdyż jednoczesna terapia glikokortykosteroidami hamuje efekt stymulujący wzrost powodowany przez somatropinę.

Ponadto istnieje konieczność dodania informacji o jednoczesnym stosowaniu doustnej terapii estrogenowej i somatropiny. Jeśli kobieta stosująca somatropinę rozpoczyna doustną terapię estrogenową, może być konieczne zwiększenie dawki somatropiny w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-1 w osoczu w zakresie prawidłowym dla określonego wieku. I odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somatropinę przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somatropiny w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i/lub działań niepożądanych.

Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowana, adsorbowana)
(PSUSA/00001801/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Ixiaro, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wirus japońskiego zapalenia mózgu, szczep SA14-14-2 (inaktywowany), wskazanego w celu wytworzenia czynnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko japońskiemu zapaleniu mózgu u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 2 miesięcy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych terminu „omdlenia” z rzadką częstością występowania.

Olaratumab (PSUSA/00010541/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lartruvo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną olaratumab, wskazanego do stosowania w połączeniu z doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich w stadium zaawansowanym.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania przypadków reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego w kategorii reakcji na wlew. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych i (lub) wstrząsu anafilaktycznego została już uwzględniona jako część reakcji na wlew stopnia 3.-4. w tabeli działań niepożądanych w tym samym punkcie ChPL.

Vedolizumab (PSUSA/00010186/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Entyvio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną vedolizumab, wskazanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych zapalenia płuc i niewyraźnego widzenia z częstością występowania „bardzo rzadko”.

Zonisamide (PSUSA/00003152/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zonegran**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną zonisamid, wskazanego w leczeniu napadów u dorosłych pacjentów z padaczką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL, dodając ostrzeżenie o możliwości występowania niskiej urodzeniowej masy ciała oraz małej wielkości dziecka jak na jego wiek ciążowy u niemowląt narażonych na działanie zonisamidu w macicy. Zaleca się również, aby do istniejących ostrzeżeń w punktach 4.4 i 4.6 ChPL dodać konieczność informowania kobiet w wieku rozrodczym o zagrożeniach związanych ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w okresie ciąży.

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od stycznia do marca 2018 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.

Alteplase (PSUSA/00000112/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną alteplazę, stosowanych w leczeniu trombolitycznym.

W przypadku produktów leczniczych zawierających alteplazę, wskazanych do stosowania w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną oraz ostrego udaru niedokrwiennego, zaktualizowano punkty 4.4, 4.5 ChPL w celu lepszego odzwierciedlenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy jest najczęstszą reakcją nadwrażliwości notowaną po zastosowaniu produktu leczniczego Actilyse. Ryzyko jego wystąpienia może być zwiększone podczas leczenia ostrego udaru niedokrwiennego i (lub) jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Pacjentów leczonych z powodu któregośkolwiek z zatwierdzonych wskazań, należy, podczas podawania infuzji dożylniej oraz do 24 godzin po jej zakończeniu obserwować, czy nie występują objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ponadto dla wszystkich produktów zawierających alteplazę zaktualizowano punkty 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL w celu lepszego odzwierciedlenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy) po podaniu alteplazy.

Azithromycin (PSUSA/00010491/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną azytro-

mycynę (tylko postaci do stosowania ogólnego), stosowanych w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, w tym zakażeń dróg oddechowych, ostrego zapalenia ucha środkowego, infekcji stomatologicznych, zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz niektórych infekcji narządów płciowych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, dodania kolchicyny jako przykład substratów glikoproteiny P do obecnego ostrzeżenia o możliwym zwiększeniu ich stężenia w surowicy w przypadku jednoczesnego podawania z azytromycyną.

Bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline (PSUSA/00010199/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cytrynian potasowo-bizmutowy z metronidazolem i tetracykliną, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori*, u których występowała lub występuje choroba wrzodowa żołądka.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych: zespół objawów obejmujących gorączkę, nudności, wymioty, ból głowy, sztywność karku oraz skrajną wrażliwość na światło, z nieznaną częstością występowania.

Candesartan; candesartan, hydrochlorothiazide (PSUSA/00000527/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kandesartan i kandesartan z hydrochlorotiazidem, leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych biegunki, z nieznaną częstością występowania.

Cefuroxime sodium (PSUSA/00000615/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cefuroksym sodu (z wyjątkiem postaci do podania do przedniej komory oka), antybiotyku stosowanego w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, układu moczowego, skóry i tkanek miękkich, kości i stawów, narządów płciowych oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia, że produkty lecznicze zawierające cefuroksym sodu nie są przeznaczone do podawania do przedniej komory oka. Pojedyncze przypadki oraz grupy działań niepożądanych dotyczących oczu zgłaszano

po niezgodnym z zatwierdzonymi wskazaniami podaniu do przedniej komory oka cefuroksymu sodu z fiolek zatwierdzonych do podawania dożylnego lub domięśniowego. Działania te obejmowały obrzęk płamki żółtej, obrzęk siatkówki, odwarstwienie siatkówki, toksyczne uszkodzenie siatkówki, zaburzenie widzenia, zmniejszoną ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, zmętnienie rogówki oraz obrzęk rogówki.

Clarithromycin (PSUSA/00000788/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną klarytromycynę, stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez wrażliwe organizmy, w tym infekcji dolnych i górnych dróg oddechowych, infekcji skóry i tkanek miękkich oraz zakażeń mykobakteryjnych. Klarytromycyna jest również wskazana w leczeniu zakażeń zębopochodnych oraz zakażenia *H. pylori*.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas stosowania klarytromycyny. Wyniki badań oceniających ryzyko działania niepożądanego makrolidów na układ sercowo-naczyniowy są zmienne. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono rzadkie, utrzymujące się krótko ryzyko zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, związane ze stosowaniem makrolidów, w tym klarytromycyny. Przepisując klarytromycynę, należy brać pod uwagę zarówno te obserwacje, jak i korzyści terapeutyczne z zastosowania leku.

Epoprostenol (PSUSA/00001242/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną epoprostenol, leków stosowanych w leczeniu choroby płuc zwanej tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz w celu zapobiegania krzepnięciu krwi podczas hemodializy. Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL działania niepożądanego niewydolności serca ze zwiększoną pojemnością minutową z nieznaną częstością występowania.

Fluticasone propionate (PSUSA/00001454/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną flutykazonu propionian, stosowanych w profilaktyce i leczeniu sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz ciężkiej astmy oskrzelowej.

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL, owrzodzenia błony śluzowej nosa (częstość nieznaną) w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia”.

Folic acid (PSUSA/00001459/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas foliowy, stosowanych w leczeniu i zapobieganiu niedoborowi kwasu foliowego oraz w profilaktyce wad cewy nerwowej płodu.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych reakcji anafilaktycznej, z nieznaną częstością występowania.

Gentamicin (PSUSA/00009159/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną gentamycynę (tylko postaci do stosowania ogólnoustrojowego), stosowanych w leczeniu zakażeń dróg moczowych, szpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, zakażeń wewnątrzbrzusznych, zakażeń skóry i tkanek miękkich, posocznicy, bakteryjnego zapalenia wsierdzia oraz zakażeń związane z zabiegami chirurgicznymi.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL działań niepożądanych: ostrej niewydolności nerek i nabytego zespołu Fanconiego u pacjentów długo leczonych dużymi dawkami z częstością występowania „bardzo rzadko” oraz nieodwracalnego ubytku słuchu, utraty słuchu z nieznaną częstością występowania.

Glucosamine (PSUSA/00001539/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną glukozaminę, stosowanych w łagodzeniu objawów łagodnego do umiarkowanego zapalenia stawu kolanowego.

Zmiana dotyczy dodania informacji w punkcie 4.5 ChPL o możliwości wystąpienia interakcji pomiędzy glukozaminą, a niektórymi rodzajami leków stosowanymi w celu zapobiegania krzepnięciu krwi – dostwnymi antagonistami witaminy K (np. warfaryna, dikumarol, fenprokumon, acenokumarol i fluindion). Działanie tych leków może być silniejsze podczas jednoczesnego stosowania glukozaminy. Pacjenci leczeni takimi zestawami leków powinni być wyjątkowo starannie kontrolowani podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia glukozaminą.

Ibuprofen; Ibuprofen lysine (PSUSA/00010345/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ibuprofen i ibuprofen z lizyną (nie dotyczy wskazania - leczenie przetrwałego przewodu tętniczego), niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych (dotyczy tylko produktów działających ogólnie).

nie, podawanych: doustnie; doodbytniczo; dożylnie; w postaci plastrów, dopochwowo).

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) z nieznaną częstotliwością występowania. Do objawów zespołu DRESS należą: wysypka skórna, gorączka, obrzęk węzłów chłonnych oraz zwiększenie liczby eozynofików (rodzaj białych krwinek). Ponadto informacje o produkcie powinny zawierać w punkcie 4.9 ChPL ostrzeżenie o kwasicy metabolicznej mogącej wystąpić w wyniku przedawkowania. Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku X lub jeśli dziecko przypadkowo przyjęło lek, należy zawsze zwrócić się do lekarza lub zgłosić do najbliższego szpitala, aby uzyskać opinię o możliwym zagrożeniu dla zdrowia i poradę na temat działań, jakie należy w takim przypadku podjąć. Objawy mogą obejmować nudności, bóle żołądka, wymioty (mogą występować ślady krwi), bóle głowy, dzwonienie w uszach, dezorientacja i oczopląs. Po przyjęciu dużej dawki występowała senność, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, utrata przytomności, drgawki (głównie u dzieci), osłabienie i zawroty głowy, krew w moczu, uczucie zimna i problemy z oddychaniem.

Irinotecan (PSUSA/00001783/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną irynotekan (z wyjątkiem postaci liposomalnej), leków stosowanych w leczeniu raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych zakażeń grzybiczych (np. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa) oraz zakażeń wirusowych (np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego) z nieznaną częstością występowania.

Ivermectin (PSUSA/00010376/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną iwermektynę (tylko postaci do stosowania miejscowego), leków stosowanych w leczeniu zmian zapalnych w trądziku różowatym (grudkowo-krostkowym) u dorosłych.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL nowego działania niepożądanego obrzęku twarzy z nieznaną częstością występowania.

Lanthanum (PSUSA/00003175/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lantan, stosowanych do obniżania stężenia fosforanów we krwi u chorych z niewydolnością nerek, którzy są również dializowani.

Dotyczy tabletek do rozgryzania i żucia oraz proszku doustnego:

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia o notowanych przypadkach odkładania się lantanu w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, głównie po długim stosowaniu. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest jeszcze nieznanne. W czasie leczenia węglanem lantanu lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące układu pokarmowego, zwłaszcza na zaparcia i ból lub wzdęcia brzucha, gdyż mogą one wskazywać na występowanie niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej. Należy poddać ponownej ocenie celowość leczenia węglanem lantanu pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaparcia lub inne ciężkie przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące układu pokarmowego

Dotyczy tylko tabletek do rozgryzania i żucia:

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia o notowanych przypadkach ciężkich powikłań dotyczących układu pokarmowego, związanych z połknięciem nieprzeżutych lub niedokładnie przeżutych tabletek zawierających lantan.

Mefloquine (PSUSA/00001955/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną meflochinę, leku przeciwmalarycznego wskazanego w leczeniu i profilaktyce malarii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, dodania bezsenności do zdarzeń do zdarzeń zwiastujących neuropsychiatryczne zdarzenie niepożądane u pacjenta przyjmującego meflochinę.

Methylsalicylate, levomenthol

(PSUSA/00010241/201704)

Methyl salicylate, levomenthol, DL-camphor

(PSUSA/00010117/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną salicylan metylu z lewomentolem, stosowanych w leczeniu objawowym bólów mięśni i stawów spowodowanych nadwyrężeniami i skręceniami; oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sali-

cylan metylu z lewomentolem i DL-kamforą, stosowanych w łagodzeniu objawów w stanach bólowych mięśniowo-szkieletowych, w leczeniu przekrwienia górnych dróg oddechowych oraz w leczeniu przeziębienia i kataru siennego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych oparzeń w miejscu stosowania z nieznaną częstością występowania.

Mifepristone, misoprostol (PSUSA/00010378/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mifepriston z mizoprostolem, stosowanych do medycznego przerwania ciąży wewnątrzmacicznej przeprowadzanej w czasie do 63 dni liczonym od ostatniej miesiączki.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych pęknięcia macicy z częstością występowania „rzadko”. Pęknięcie macicy notowano niezbyt często po podaniu prostaglandyny w celu przerwania ciąży w drugim trymestrze lub wywołania porodu w wyniku obumarcia płodu w macicy w trzecim trymestrze. Pęknięcia macicy występowały zwłaszcza u wieloródek lub u kobiet z bliźną po cesarskim cięciu.

Misoprostol (PSUSA/00010354/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mizoprostol (we wskazaniu ginekologicznym – przerwanie ciąży), stosowanych do medycznego zakończenia wczesnej ciąży i przygotowania szyjki macicy przed aborcją chirurgiczną w pierwszym trymestrze ciąży.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.6 ChPL, dodania ostrzeżenia, że niepowodzenie przerwania ciąży (kontynuacja ciąży) wiąże się z 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju wad wrodzonych występujących podczas ciąży. Narażenie płodu na działanie mizoprostolu powoduje zwiększenie ryzyka nieprawidłowości w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (nieprawidłowości w obrębie mózgu i czaszki, takie jak bezmózgowie, wodogłowie, hipoplazja mózdzku, wady cewy nerwowej). Z uwagi na ryzyko niepowodzenia metody i wady wrodzone obserwowane w czasie ciąży, personel medyczny powinien poinformować pacjentkę o ryzyku działania teratogennego i zapewnić umówienie wizyty kontrolnej w celu sprawdzenia, czy doszło do całkowitego usunięcia płodu. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL dodano jako działanie niepożądane wady płodu z częstością występowania określona jako „często”.

Promestriene (PSUSA/00001955/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną promestrien (dotyczy tylko leków występujących w postaci kapsułek i kremu), leków stosowanych w leczeniu atrofi sromu, przedstonka i pochwy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania krwawienia z pochwy w kategorii „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi” klasyfikacji układów i narządów(SOC) z częstością „częstość nieznaną”.

Simvastatin (PSUSA/00002709/201704)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną symwastatynę, leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego u osób z miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL nowego działania niepożądanego pod postacią ciężkich reakcji alergicznych, które powodują trudności w oddychaniu lub zawroty głowy (anafilaksja) z częstością występowania „bardzo rzadko”.

Sodium iodide (¹³¹I) (PSUSA/00002753/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jodek sodu [¹³¹I], stosowanych w leczeniu nadczynności tarczycy i zróżnicowanego guza tarczycy oraz radiofarmaceutyków stosowanych w diagnostyce.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 Ch PL, dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia hiponatremii. Po zastosowaniu leczenia jodkiem sodu [¹³¹I] u pacjentów w podeszłym wieku, poddanych zabiegowi całkowitego wycięcia tarczycy, notowano występowanie ciężkich objawów hiponatremii. Do czynników ryzyka należą: podeszły wiek, płeć żeńska, zastosowanie diuretyków tiazydowych oraz hiponatremia występująca na początku leczenia jodkiem sodu [¹³¹I]. U pacjentów tych należy rozważyć regularne oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy.

Tramadol (PSUSA/00003002/201705)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tramadol, stosowanych w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie aktualizacji punktu 4.4 ChPL informacji, że tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, podając lek można nie uzyskać odpo-

wiedniego działanie przeciwbólowego. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem.

Ponadto należy dodać informacje, że w opublikowanej literaturze fachowej pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzenia bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych (czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów).

Ponadto dodano informacje, że kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów z odstawienia.

W punkcie 4.6 ChPL dodano również informację, że u kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od stycznia do marca 2018 r.

Ezetimibe/simvastatin (DE/H/PSUR/0020/001 + 002)

Powyzsza procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną simwastatynę w połączeniu z ezetimibem oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 11.03.2008 do 10.03.2014. Simwastatyna w połączeniu z ezetimibem jest stosowana w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz leczeniu hipercholesterolemii.

Zakres danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności zgłoszonych podczas okresu zbierania danych do niniejszego raportu PSUR był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa i skuteczności ustalonego połączenia dawki ezetimibu / symwastatyny. Ważne zidentyfikowane zagrożenia, ważne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje dotyczące ezetimibu / symwastatyny zostały już odpowiednio wdrożone w informacjach o produkcie.

Podczas okresu sprawozdawczego zidentyfikowano działania niepożądane tj.: szum w uszach, niewyraźne widzenie i wykwity polekowe liszajowate, które powinny być dodatkowo ściśle monitorowane przez podmioty odpowiedzialne.

Ponadto zauważono, że w ChPL działanie niepożądane „nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne „zostało błędnie sklasyfikowane w klasyfikacji układów i narządów w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”. Dlatego też zaproponowano zmianę w punkcie 4.8 ChPL w celu umieszczenia powyższego działania niepożądanego w kategorii „Zaburzenia układu immunologicznego”.

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm>
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d
5. <http://www.hma.eu/350.html>

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.

Julita Sobieraj

Departament Oceny Dokumentacji 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.

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>

znajdziecie Państwo dwa typy formularzy zgłoszeniowych. Jeden przeznaczony dla osób wykonujących zawody medyczne, drugi dla pacjentów ich rodzin i opiekunów.

Na naszej stronie internetowej:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wype%C5%9Aniania_formularzy_NDL.pdf

znajdują się także wskazówki, jak wypełnić formularz. Formularze opracowane przez Urząd nie są obowiązkowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

- wymienione inicjały lub płeć lub wiek lub masę ciała pacjenta - wystarczy jedna z tych danych;
- wymienioną jedną nazwę leku - nazwę firmową lub nazwę powszechnie stosowaną;
- wymienioną co najmniej jedną reakcję niepożądaną;
- podane imię, nazwisko i dane do kontaktu osoby zgłaszającej przypadek;
- podpis - o ile zgłoszenie nie jest przekazywane elektronicznie.

W przypadku leków biologicznych biopodobnych powinno się także podać nazwę firmową produktu leczniczego i numer serii.

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

Niestety nie ma jeszcze możliwości przekazywania zgłoszeń bezpośrednio przez Internet.

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>