

## Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 3/2019

*Szanowni Państwo,*

Oddajemy trzeci numer Biuletynu.

Będziecie Państwo mieli sposobność przeczytać artykuł na temat oceny niepożądanych odczynów poszczepiennych i trudności jakie nastęcza ich analiza – odróżnienie reakcji jedynie czasowo związanych ze szczepieniem i wyłuskanie z nich niepożądanych działań leków.

Kolejny tekst również traktuje o trudnościach, z jakimi styka się osoba oceniająca powikłania polekowe. Podkreślono w nim na jakie grupy pacjentów i jakie rodzaje leków trzeba patrzeć szczególnie wnikliwie.

W Biuletynie znajdziecie Państwo również aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Zwracamy też uwagę na tekst

dotyczący zidentyfikowanych sygnałów i kroków proponowanych i podejmowanych w związku z ich wykryciem.

Na zakończenie apel o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje. Prosimy by nie ominęli Państwo tego dokumentu, ponieważ zawiera on nowe dane na temat adresu elektronicznego, pod który powinno się przekazywać opisy przypadków. Jest to dodatkowa droga przesyłania zgłoszeń działań niepożądanych, wszystkie dotychczasowe metody przesyłania zgłoszeń pozostają nadal aktualne.

Liczymy na Państwa zainteresowanie zaproponowanymi tematami.

Prezes Urzędu



*dr Grzegorz Cessak*

# Trudności w ocenie niepożądanych odczynów poszczepiennych

## *Difficulties With Evaluation Of Adverse Vaccination Reactions*

dr Agata Maciejczyk, Tatiana Ukhaliuk

*Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

**Słowa kluczowe:** *niepożądany odczyn poszczepienny, niepożądane działanie leku*

**Streszczenie**

*Definicja niepożądanego odczynu poszczepiennego (NOP) jest znacznie szersza niż działanie niepożądane produktu leczniczego, które z góry zakłada domniemane istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obejmuje ona każdą reakcję o charakterze medycznym następującą po szczepieniu, często nie mającą związku przyczynowego z podaną szczepionką, lecz wywołaną przez inne, niezależne czynniki. Ustalenie czy NOP jest przyczynowo związany z podaną szczepionką wymaga dokładnej interpretacji pozyskanych danych. Największym wyzwaniem dla osoby oceniającej jest podjęcie decyzji czy daną reakcję uznać za działanie niepożądane i tym samym wysłać ocenę do systemu Eudravigilance. W takiej sytuacji zawsze istnieje ryzyko wygenerowania fałszywego sygnału. Rozwiązaniem jest zebranie dodatkowych, twardych danych przekazanych przez podmiot zgłaszający.*

**Key words:** *dverse even following immunisation, adverse drug reaction*

**Summary**

*The definition of an adverse event following immunisation (AEFI) is much broader than the adverse reaction of a medicinal product, which assumes the presumption of a causal relationship. It includes any post-vaccination medical response, often not related to the vaccine but caused by other independent factors. Determining whether AEFI is causally related to a given vaccine requires careful interpretation of the data obtained. The biggest challenge for the assessor is to decide whether the reaction should be considered as an adverse reaction and thus send the evaluation to the Eudravigilance system. In such situations, there is always the risk of generating a false signal. The solution is to collect additional hard data provided by the reporting entity.*

**W**Biuletynie nie raz pisaliśmy o różnicy w definicji niepożądanego odczynu poszczepiennego (NOP) i niepożądanego działania leku (ndl).

Niepożądany odczyn poszczepienny stanowi każde zaburzenie stanu zdrowia, jakie występuje po szczepieniu. Jeżeli nie podano inaczej i z wyjątkiem odczynów po szczepionce BCG, za związane czasowo ze szczepieniem uznaje się zaburzenia stanu zdrowia, które wystąpiły w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki. Mogą one być wynikiem:

1. indywidualnej reakcji organizmu człowieka szczepionego na podanie szczepionki;
2. błędu wykonania szczepionki lub błędu podania szczepionki;
3. zjawisk od szczepienia niezależnych, a tylko przypadkowo pojawiających się po szczepieniu [1].

Natomiast działaniem niepożądanym produktu leczniczego – jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego [2]. Druga z definicji sformułowana jest w lapidarny sposób, ale przyjęto w jej przypadku dwa założenia:

- pierwsze - lek jest dobrej jakości
- drugie - istnieje związek przyczynowo-skutkowy

między podaniem leku a reakcją. Siła tego związku nie musi być duża, ale przynajmniej nie można go wykluczyć, ponieważ inaczej osoba, która zgłosiła przypadek nie podjęłaby trudu przygotowania jego opisu, nie widząc zależności między lekiem a działaniem niepożądanym.

Definicja NOP jest znacznie szersza, ponieważ obejmuje przypadki gdy:

- obserwowana reakcja jest konsekwencją podania szczepionki,
- reakcja nie jest związana przyczynowo ze szczepieniem, a jedynie wystąpiła zależność czasowa,
- reakcja jest konsekwencją złej jakości szczepionki.

Mamy więc *de facto* do czynienia ze zdarzeniem niepożądanym, czyli sytuacjami gdy reakcja może, ale nie musi być związana przyczynowo ze szczepieniem. Definicja tego zdarzenia wyjaśnia, że jest to - każda reakcja o charakterze medycznym następująca po szczepieniu, która niekoniecznie ma związek przyczynowy z użyciem szczepionki. Reakcja ta może być jakimkolwiek niekorzystnym lub niezamierzonym objawem, odchyleniem do prawidłowych wyników badań laboratoryjnych, symptomem choroby.

Szczepienie może spowodować lub przyspieszać wystąpienie reakcji, której przyczyny mogą mieć związek z własnościami szczepionki, niewłaściwym obchodzeniem się ze szczepionką, pomyłką w jej przepisaniu lub podaniu, lękiem przed szczepieniem (iniekcją) lub współwystępowaniem innych, niezależnych czynników.

Jeżeli zatem chcielibyśmy skonfrontować niepożądaną odczyn poszczepienny z niepożądanym działaniem leku (a każda szczepionka niewątpliwie jest produktem leczniczym) to tylko część NOP będzie można zaliczyć do ndl.

W związku z tym, możemy przyjąć dwa różne sposoby postępowania.

- możemy NOP oceniać zgodnie z przepisami dotyczącymi szczepionek, czyli w oparciu o rozszerzoną w stosunku do ndl definicję
- możemy NOP oceniać zgodnie z definicją ndl. Wówczas po dokonaniu oceny przyczynowo-skutkowej okaże się, że tylko część NOP zaliczymy do ndl.

Dopóki postępujemy zgodnie z przepisami, nakazującymi ocenę każdego przypadku, dotyczącego reakcji po lekach zarejestrowanych w Polsce i które zdarzyły się na terenie naszego kraju sytuacja jest klarowana. Wszystkie przypadki leków innych niż szczepionki ocenimy zgodnie z definicją ndl, określając się związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją.

W przypadku NOP, określimy, które reakcje uważamy za związane przyczynowo z podaną szczepionką, a które pozostają jedynie w związku czasowym ze szczepieniem. Bez względu na przyjętą formę czy formularz oceny uda nam się oddzielić te dwie kategorie reakcji.

Jak widać w przypadku NOP sytuacja jest bardziej zawiła.

Kłopoty z NOP można zobaczyć na dwóch płaszczyznach.

Pierwsza z nich to odbiór społeczny.

Osoby nie związane z medycyną i nie znające niuansów oceny i definicji interpretują, że NOP jest przyczynowo związany ze szczepieniem - skoro nastąpił w niedługim czasie po podaniu szczepionki i został zgłoszony. Nawet w przypadkach bardzo dobrze opisanych, gdy dysponujemy pełną dokumentacją medyczną i jednoznacznymi wynikami badań nie zawsze udaje się przekonać laika, a przede wszystkim rodzica zaszczepionego dziecka, że choroby/stany, które roz-

winęły się po szczepieniu, w większości przypadków nie są związane z podaniem szczepionki. Metodologia oceny przypadku jest taka sama w odniesieniu do zgłoszeń przekazanych przez osoby wykonujące zawody medyczne jak przez pacjenta czy jego opiekuna. Osoba zgłaszająca nie ma obowiązku dokonywania oceny przypadku, a jedynie opisać co się działo z pacjentem po przyjęciu leku. Możemy jednak z dużym prawdopodobieństwem założyć, że lekarz nie opíše stanów medycznych, których przyczyny będzie upatrywał poza farmakoterapią. Tym samym, jeżeli zaszczepione zostanie dziecko, które np. zaczyna się jękać, to lekarz nie wymieni jękania wśród reakcji poszczepiennych. A rodzic tak. Jeżeli zaobserwuje, że dziecko zaczęło się jękać lub jękanie nasiliło się w okresie po szczepieniu to może uznać to zaburzenie za związane ze szczepieniem. Interpretacja danych wymaga zwykle wiedzy dotyczącej patofizjologii choroby, właściwej interpretacji wyników badań diagnostycznych, mechanizmu działania leku itd. Wiele przypadków nastęrcza kłopoty interpretacyjne specjalistom, trudno więc oczekiwać prawidłowej oceny od laika, dodatkowo emocjonalnie zaangażowanego, który zwykle wyrobił sobie zdanie jeszcze przed zapoznaniem się z fachową opinią. Rozmowa z taką osobą jest niełatwa, wymaga nie tylko umiejętności w przekazywaniu wiedzy w prosty sposób ale też empatii i cierpliwości. Należy z przykrością stwierdzić, że niejednokrotnie taki dialog kończy się pozostaniem obu stron przy swoich, wzajemnie przeciwstawnych opiniach. Rosnące w siłę ruchy antyszczepionkowe są tego koronnym dowodem. By zmienić tę sytuację potrzebna jest edukacja prowadzona na różnych płaszczyznach i dotycząca wszystkich zainteresowanych stron.

Druga płaszczyzna dotyczy sposobu oceny i postępowania z przekazywaniem NOP do unijnej bazy danych.

Kierując się definicją ndl i oczywistym zaliczeniem szczepionek do produktów leczniczych należałoby przesyłać do bazy jedynie część zgłoszeń NOP- czyli tylko te, w których dopatrzymy się związku przyczynowo-skutkowego przynajmniej w stosunku do części opisanych reakcji.

Jeżeli reakcji jest kilka i tylko część z nich uważamy za związane przyczynowo ze szczepionką to te powinniśmy wymienić jako działania niepożądane, a inne podać jedynie w opisie przypadku i ustosunkować się do nich w komentarzu, dlaczego uznajemy je za związane ze szczepieniem jedynie czasowo.

Zgodnie z zasadą nie możemy ignorować tego co

napisała osoba zgłaszająca. W przypadku leków innych niż szczepionki, wymieniamy wszystkie reakcje podane przez osobę zgłaszającą jako działania niepożądane w sekcji działań niepożądanych. Jeżeli osoba oceniająca przypadek nie podziela opinii osoby go zgłaszającej, to dokonując oceny przyczynowo-skutkowej może podać uzasadnienie, dlaczego ma odmienne zdanie. Innymi słowy agencja rejestracyjna lub podmiot odpowiedzialny dokonujący oceny nie może przeformułować przypadku według własnej opinii, usuwając te działania niepożądane, których za działania niepożądane nie uważa. Ale tak jak zaznaczono na wstępie, w samej definicji działania niepożądanego zawiera się domniemanie istnienia związku przyczynowo-skutkowego.

Inaczej jest w przypadku NOP. Tutaj osoba zgłaszająca wymienia wszystkie reakcje o charakterze medycznym, bez względu na to, czy uważa je za związane przyczynowo z podanym lekiem. I zgodnie z przepisami (definicją NOP) ma do tego prawo.

W takim przypadku, mając twarde dane (np. wyniki badań diagnostycznych, historię choroby, w skrajnych przypadkach wyniki sekcji) nie podważamy zdania osoby zgłaszającej NOP (bo związek przyczynowo-skutkowy nie jest warunkiem *sine qua non* by uznać reakcję za NOP). Nie polemizujemy zatem z opinią osoby zgłaszającej i nie negujemy jej opinii.

Dopóki mamy zgłoszenie i ocenę „na papierze”, wszystko wygląda jednoznacznie.

Trudności zaczynają się, gdy chcemy wysłać ocenę

w systemie Eudravigilance. Zgodnie z obowiązującymi obecnie zasadami zgłoszenia można wysłać także przed dokonaniem oceny [3]. Wiele podmiotów tak postępuje by sprostać wymaganiom czasowym. Nasuwa się pytanie jak wtedy postąpić?

Bez dokonania oceny nie można zaliczyć opisanych reakcji do związanych przyczynowo lub tylko czasowo ze szczepieniem. Jeżeli wymienimy wszystkie reakcje jako działania niepożądane, to możemy wygenerować fałszywy sygnał. Nie ma jednak w takim przypadku alternatywy, bo bez dokonania oceny nie nas nie upoważnia do takiej czy innej klasyfikacji reakcji. Możemy założyć, że podmiot zgłaszający opis przypadku po jego ocenie, co często wiąże się z koniecznością zebrania dodatkowych danych, przekaże zgłoszenie uzupełnione. Pozostaje pytanie kiedy to nastąpi i czy nastąpi w każdym przypadku?

### Piśmiennictwo:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania
2. Ustawa z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy – prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw
3. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety report (ICSRs) – data elements and message specification-implementation guide

*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

## Na co zwracać uwagę przy ocenie niepożądanych działań leków

*What should be taken into account evaluating adverse drug effects*

dr Agata Maciejczyk, Tatiana Ukhaliuk

*Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

**Słowa kluczowe:** ocena niepożądanych działań leków

**Streszczenie:**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wymaga ciągłego udoskonalania, aby stał się bardziej efektywny w wykrywaniu nowych zagrożeń. Szczególną uwagę powinien objąć takie grupy leków jak leki biologiczne oraz biopodobne wykazujące naturalną zmienność surowców wyjściowych. Istotną informacją w tym przypadku będzie pozyskanie danych dotyczących serii oraz nazwy firmy farmaceutycznej. Kolejną grupą leków, której należy dokładnie się przejrzeć są leki odtwórcze (generyczne) – występują pomiędzy nimi, a lekami innowacyjnymi różnice, co może stwarzać specyficzne zagrożenie dla pacjenta. Oprócz wymienionych grup leków, szczególną uwagę należy także zwrócić na precyzyjne monitorowanie różnych specyficznych grup pacjentów takich jak kobiety w ciąży, populacja pediatryczna oraz geriatryczna.

**Key words:** evaluation of adverse drug reactions

**Summary:**

The pharmacovigilance system requires continuous improvement to make it more efficient in detecting new harms from medicines and devices. Particular attention should be paid to such groups of drugs as biological and bi-similar medicines showing natural variability of starting materials. The acquisition of batch data and the name of the pharmaceutical company are meaningful information in this case. Another group of drugs, which should be carefully reviewed are generic drugs - there are differences between them and innovative drugs, which can pose a specific harm to the patient. Moreover, apart from the above listed group of medicines, a special attention should also be paid to the precise monitoring of various specific patient groups such as pregnant women, paediatric and geriatric populations.

Osoby zajmujące się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii stale zastanawiają się w jakim kierunku doskonalić system, by stawał się on coraz efektywniejszy. Pomimo zmian prawnych wprowadzonych w 2012 r. zgłaszanie i ocena przypadków działań niepożądanych ciągle wymaga poprawy. Sama filozofia analizy nie uległa zmianie. Nadzór zawsze służył i nadal służy przede wszystkim wykrywaniu nowych zagrożeń. Dlatego przedmiotem szczególnie uważnej oceny powinny być:

- leki nowe - w rozumieniu nowej cząsteczki (substancji czynnej)
- nowe leki biologiczne
- leki biopodobne
- wprowadzenie do leczenia leku nowej klasy
- wprowadzenie nowej postaci leku
- dodanie nowego wskazania do stosowania
- objęcie stosowaniem leku nowych grup pacjentów
- produkty ze złożonym mechanizmem działania (farmakokinetyka, farmakodynamika)
- produkty złożone

- produkty otrzymywane w skomplikowanym procesie produkcji.

Dokonując oceny wartości leku trzeba zwrócić uwagę na to:

- czy wiedza na temat istotnego potencjalnego ryzyka uległa poszerzeniu od momentu rejestracji leku?
- czy wzrosła częstość zgłaszania poszczególnych działań niepożądanych, czy nie ma przypadków mówiących o większej intensywności objawów, niż dotychczas sądzono?
- czy zaistniały przypadki zgonów, szczególnie w sytuacjach gdy - na podstawie dotychczasowej wiedzy - nie spodziewano się ich?
- czy zgłaszano dotychczas nieznanne działania niepożądane?
- czy zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych, które występują rzadko, ale mają wpływ na całościową ocenę produktu?
- czy zgłaszano interakcje (lek-lek, lek- wyrób medyczny, lek- żywność, lek- suplement diety)?

- czy zgłaszano przypadki zmniejszenia skuteczności leku?
- czy zgłaszano przypadki popełnienia błędu w podaniu leku wynikające z pomyłki w nazwie, zamiany opakowania, innego błędnego podania?
- czy zgłaszano przypadki stosowania leku niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami, nadużywania, i innego nieprawidłowego stosowania?
- czy zgłaszano działania niepożądane dotyczące szczególnych populacji?
- czy zgłaszano działania niepożądane, które powinny zainicjować podjęcie pozarutynowych działań?

Odrębną grupę stanowią leki biologiczne, które mogą stwarzać specyficzne zagrożenia. Na podstawie zebranych danych należy przeanalizować :

- czy lek wywołuje reakcje anafilaktyczne lub inne rodzaje reakcji nadwrażliwości?
- czy lek tworzy duże kompleksy z przeciwciałami, które mogą gromadzić się w narządach, upośledzając ich czynność?
- czy może nastąpić zmniejszenie siły działania leku, z powodu wytworzenia się przeciwciał, a tym samym zmniejszenie skuteczności terapii danym lekiem?
- czy cząsteczka leku nie wykazuje dużego podobieństwa do białka naturalnie występującego w organizmie, co w niektórych przypadkach może prowadzić do rozwoju odpowiedzi immunologicznej na własne białko? W konsekwencji może dojść do utrzymującej się utraty funkcji tego białka, nawet po przerwaniu podawania leku biologicznego.
- czy oprócz miejsca uchwytu, z którym powinien się łączyć lek biologiczny, nie łączy się on w innych punktach umiejscowionych w innych od zamierzonych tkankach, powodując działania niepożądane lub stymulując niewłaściwą odpowiedź immunologiczną?

Trzeba też zawsze pamiętać, że surowce wyjściowe do otrzymania leków biologicznych mogą wykazywać naturalną zmienność, więc poszczególne serie leków mogą się nieznacznie różnić. Dlatego w przypadku leków biologicznych ważne jest podawanie serii leku, który wywołał działanie niepożądane. Badanie jakości leków biologicznych musi uwzględniać potencjalne ryzyko obecności czynników zakaźnych. Istnieją też nieznaczne różnice między lekami biologicznymi i lekami do nich biopodobnymi. Działanie niepożądane

związane ze stosowaniem leku biopodobnego może być charakterystyczne dla całej klasy leków biologicznych lub może być specyficzne dla konkretnego leku biopodobnego. Z tego powodu ważna jest możliwość identyfikacji konkretnego produktu i podawanie zarówno numeru serii jak i nazwy firmowej leku – przy zgłaszaniu działań niepożądanych. Znalazło to odzwierciedlenie w stosownych przepisach. Osoby oceniające powinny uważnie czytać opisy przypadków, które mogą ułatwić identyfikację konkretnego produktu.

Na inne problemy należy zwrócić uwagę w przypadku leków odtwórczych. Wiadomo że lek odtwórczy (generyczny) w stosunku do leku innowacyjnego zawiera tę samą substancję czynną, jest tej samej mocy i ma postać farmaceutyczną pozwalającą na przyjęcie leku tą samą drogą. Tożsame są również wskazania i warunki stosowania. Między lekiem innowacyjnym i odtwórczym mogą jednak istnieć – dozwolone przepisami prawnymi- różnice w odniesieniu do postaci leku, substancji pomocniczych, procesu technologicznego, połączenia z wyrobem medycznym różniącym się nieznacznie od wyrobu, który połączono z lekiem innowacyjnym. Może to stwarzać specyficzne zagrożenia związane z tymi różnicami. W niektórych przypadkach różnice w produktach mogą prowadzić do większej dostępności substancji czynnej jednego z produktów (produktu odtwórczego lub innowacyjnego). W takim przypadku i przy obecności na rynku wielu produktów odtwórczych ważna jest możliwość ustalenia, z produktem której firmy mamy do czynienia. Jeżeli informacje zawarte w opisie przypadku są zbyt skąpe, może dojść do nieprawidłowego przyporządkowania leku innej firmie.

Oceniając leki odtwórcze trzeba zwrócić szczególną uwagę na:

- postaci doustne o modyfikowanym uwalnianiu,
- połączenie produktu leczniczego z wyrobem medycznym (postaci iniekcyjne, postaci o kontrolowanym uwalnianiu, postaci transdermalne),
- postaci o wąskim indeksie terapeutycznym,
- postaci z substancjami pomocniczymi wykazującymi działanie, szczególnie tymi, co do których może istnieć podejrzenie, że będą wpływać na parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne substancji aktywnej. Niezwykle rzadko, ale zdarza się, że zmiana substancji pomocniczej może wpłynąć na działanie leku. Takim szczególnym przypadkiem jest lewotyroksyna. We Francji po usunięciu z produktu z lewotyroksyną lakto-

zy odnotowano przypadki silniejszego działania leku – u pacjentów obserwowano takie reakcje, jakie występują po podaniu zbyt dużej dawki leku. Warto pamiętać o takim potencjalnym zagrożeniu, zwłaszcza w przypadku leków bardzo silnie działających, podawanych w małych dawkach, o wąskim indeksie terapeutycznym.

Uwagi wymagają szczególne populacje pacjentów, między innymi kobiety w ciąży. Informacja o teratogenności jest niezwykle istotna i jeżeli jest znana w momencie wprowadzania leku, to można przedsięwziąć odpowiednie kroki i ostrzec kobiety w wieku rozrodczym przed potencjalnym zagrożeniem jakie stwarza terapia. Zwykle wiedza na temat wpływu leku na płód, przebieg ciąży, porodu i rozwój noworodka jest niepełna albo wręcz znikoma. Dlatego ważne jest, by korzystać ze wszystkich dostępnych danych, m.in. z rejestrów ciążowych i obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. W niektórych przypadkach prowadzi się badania retrospektywne, analizując zebrane dane. Mają one swoje ograniczenia. Jednym z nich jest niekompletność danych. Innym jest fakt zakończenia obserwacji w momencie urodzenia dziecka.

W przeglądzie i ocenie opisów pojedynczych przypadków działań niepożądanych pod kątem potencjalnego zagrożenia wywołania wad wrodzonych powinno się wziąć pod uwagę:

- właściwości fizyko-chemiczne substancji czynnej,
- dawkowanie, czas terapii i drogę podania,
- w którym momencie ciąży podano lek,
- ewentualne choroby, na które cierpiała kobieta w ciąży i związaną z tym farmakoterapię,
- czy zgłaszano już w przeszłości niekorzystny wpływ ocenianego leku na przebieg ciąży i porodu i rozwoju noworodka?
- czy ze stosowaniem leku wiązało się powstanie mnogich czy pojedynczych wad wrodzonych?
- czy lek powodował duże czy mniej istotne wady?

Drugą specjalną grupą pacjentów jest populacja dziecięca. Trzeba pamiętać o charakterystycznych dla danych grup wiekowych noworodków, niemowląt i większych dzieci różnic we wchłanianiu, dystrybucji, metabolizmie i wydalaniu leków. W przypadku małych dzieci ważne są informacje na temat bezpieczeństwa długiego podawania leków i odległych skutków terapii. Z tego powodu powinno się prowadzić długoletnie obserwacje, szczególnie odnoszące się do

farmakoterapii dzieci przewlekle chorych. Wiedza na temat bezpieczeństwa i skuteczności leków u dzieci jest przeważnie niewielka w przypadku nowego leku. Wyjątek stanowią leki stosowane wyłącznie u dzieci. Mimo stworzenia ułatwień w prowadzeniu badań klinicznych z udziałem dzieci, nie wszystkie badania, które byłyby potrzebne do uzupełnienia wiedzy o leku są prowadzone. Ciągłe w wielu przypadkach ekstrapoluje się dane z badań z udziałem dorosłych na dzieci. Postępowanie takie budzi zastrzeżenia, ale niejednokrotnie nie ma innego wyjścia. W ocenie przypadków działań niepożądanych trzeba szczególną uwagę poświęcić także zatruciom, a także pomyłkom w ustalaniu prawidłowej dawki. Trzecią specjalną grupą pacjentów są osoby starsze. Wiadomo, że zaawansowany wiek pociąga za sobą niekorzystne zmiany z funkcjonowaniu narządów, przede wszystkim nerek, co wpływa na bezpieczeństwo stosowania leków i w wielu przypadkach wymaga modyfikacji dawkowania leków. Wiele osób z tej populacji cierpi na jedną lub więcej chorób przewlekłych, a to wiąże się z przyjmowaniem leków. Prowadzi to nieuchronnie to występowania działań niepożądanych. W grupie osób starszych około 5 do 10% tej populacji doświadcza ciężkich działań niepożądanych. Jeżeli działania niepożądane stają się powodem hospitalizacji, to 5-10% z tych pacjentów umiera [1,2]. Niewydolność nerek jest istotnym czynnikiem ryzyka w odniesieniu do toksyczności leku, ponieważ może prowadzić do kumulacji przyjmowanego leku lub jego metabolitów. W wielu przypadkach brak jest dowodów naukowych na potwierdzenie słuszności stosowaniu leku u osób starszych, ponieważ nie są one w wystarczającym stopniu reprezentowane w badaniach klinicznych. Dodatkowo wytyczne postępowania skupiają się zwykle na 1 jednostce chorobowej. Powodem wielu działań niepożądanych są interakcje lekowe. Nie jest wcale sytuacją wyjątkową, gdy chory stosuje 5 lub więcej leków. Biorąc pod uwagę właściwości leków część interakcji można przewidzieć. Nie dotyczy to jednak wszystkich przypadków, a przy jednoczesnym zażywaniu wielu leków ocena jest utrudniona, jeżeli w ogóle jest możliwa. Ryzyko interakcji wynosi 81% gdy pacjent przyjmuje 15 lub więcej leków, w porównaniu z 11% gdy stosuje 2 do 4 leków [3]. Sam termin polipragmazja źle się kojarzy, ale w wielu przypadkach nie ma innej możliwości jak podawanie kilku leków. Właściwa polipragmazja to taka gdy chory odnosi korzyść z zastosowania leków. Obawa przed przepisaniem kilku leków może prowadzić do rezygnacji z przepisania koniecznego leku. Wielochoro-

bowość i związane z tym stosowanie wielu leków dotyczy nie tylko osób w podeszłym wieku. Związek pomiędzy polipragmazją a negatywnym wynikiem klinicznym może nie być tak dobrze udokumentowany jak się powszechnie uważa. W wielu analizach z tym związanych nie brano pod uwagę wielochorobowości jako czynnika utrudniającego interpretację.

### **Piśmiennictwo:**

1. Bouvy JC i wsp. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015; 38 (5): 437-453
2. Van deer Hoof CS i wsp. Adverse drug reactions-related hospitalization: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17 (4): 365-371
3. Cadogan C.A et al.: Appropriate Polypharmacy and medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf* (2016) 39:109-116

*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 2019 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 2019 to June 2019, 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 lipca do września 2019 r.

**Produkt leczniczy Xeljanz zawierający tofacytynib** – sprostowanie decyzji Komisji z dnia 27 czerwca 2019 r.

Xeljanz zawiera jako substancję czynną tofacytynib, selektywny inhibitor kinazy janusowej (JAK) 1, 2 i 3. Xeljanz jest lekiem przeznaczonym do leczenia osób dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz łuszczycowym zapaleniem stawów. Stosowany jest w skojarzeniu z metotreksatem, gdy poprzednie leczenie nie było wystarczająco skuteczne lub powodowało uciążliwe działania niepożądane lub w monoterapii, gdy chorzy nie mogą przyjmować metotreksatu lub go nie tolerują. Ponadto Xeljanz stosowany jest również w leczeniu osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

W badaniu A3921133, prowadzonym przez podmiot odpowiedzialny w ramach zobowiązania podjętego po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono zwiększone ryzyko wystąpienia zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności u pacjentów z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

leczonych tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

W związku z powyższym, 15 maja 2019 r na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o wydanie opinii czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy wycofać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych, PRAC stwierdził, iż istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zatoru płucnego u pacjentów stosujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą kontrolną leczoną inhibitorem czynników martwicy nowotworów (TNFi). Odnotowano również wzrost śmiertelności (ze wszystkich przyczyn) w grupie badanej.

Ponieważ zator płucny jest poważnym zagrażającym życiu stanem, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Xeljanz jest zależny od skutecznego zapobiegania temu ryzyku. W związku z tym PRAC zaproponował ograniczenie stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych do czasu zakończenia szczegółowego przeglądu. PRAC zalecił, jako tymczasowe środki minimalizacji

ryzyka, wprowadzenie odpowiednich zmian w drukach informacyjnych – wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zatoru płucnego oraz ostrzeżenia na temat ryzyka wystąpienia zatoru płucnego. PRAC zarekomendował także wystosowanie odpowiedniego komunikatu informującego fachowych pracowników ochrony zdrowia o zaktualizowanych zaleceniach dotyczących stosowania leku Xeljanz.

W związku z powyższym Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee of Medicinal Products for Human Use – CHMP*) uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Xeljanz zawierającego jako substancję czynną tofacytynib pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych.

### 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 2019 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Adalimumab (leki biopodobne)
Afamelanotyd
Albutrepenonakog alfa
Alektynib
Alitretynoina
Allopurynol/ lezynurad
Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu ( $\Delta$ LN $\Delta$ GF $\Delta$ R) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2)
Ambrozja bylicolistna ( <i>Ambrosia artemisiifolia L.</i> ), (podanie podjęzykowe, dla produktów dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym)
Amifamprydyna
Amlodypina/ losartan
Asfotaza alfa
Asparaginaza (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Atazanawir/ kobicystat
Atomoksetyna
Beklometazon/ formoterol/ glikopironium
Benzydamina/ cetylpirydyna
Bewacyzumab
Bezafibrat
Bezylezomab
Binimetynib
Biotyna
Biktegrawir/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru
Bisoprolol/ hydrochlorotiazyd
Breksipirazol
Brentuksymab wedotin
Brodalumab
Brymonidyna (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Brywaracetam
Budezonid (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Bupropion
Burosumab

Cefotaksym
Ceftazydym/ awibaktam
Cenegermine
Chlormetyna
Cyklosporyna (do stosowania ogólnego)
Danaparoid
Dapagliflozyna/ metformina
Daunorubicyna / cytarabina
Dazabuwir
Deksametazon (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie, wskazanie w leczeniu zapalenia błony naczyniowej i tylnego odcinka oka, a także obrzęku płamki żółtej)
Deksketoprofen/ tramadol
Doksorubicyna
Doksorubicyna liposomalna (wyłącznie dla produktu leczniczego Myocet)
Dolutegrawir
Dolutegrawir/ abakawir/ lamiwudyna
Edotreotyd
Elbaswir/ grazoprewir
Elosulfaza alfa
Ekspandowane ex vivo autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste
Enkorafenib
Entakapon
Erawacyklina
Ertugliflozyna
Ertugliflozyna/ metformina
Ertugliflozyna/ sitagliptyna
Fenofibrat/ symwastatyna
Fenylefryna/ ketorolak
Fenylomaślan sodu
Florbetaben <sup>18</sup> F
Flumazenil
Flunitrazepam
Flutykazon/ salmeterol (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Fumaran dimetylu (wskazanie w leczeniu łuszczycy)
Glekaprewir/ pibrentaswir

Glicerolu fenylomaślan
Guselkumab
Hydrokortyzon (wskazanie w niedoczynności kory nadnerczy u niemowląt, dzieci i młodzieży), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Hydroksykarbamid (dla produktów dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym)
Hydromorfon
Immunoglobulina przeciwko ludzkim limfocytom T (końska)
Inotuzumab ozogamycyny
Kasopfungina
Karboplatyna
Ketoprofen (do stosowania miejscowego)
Kladyrybina (wskazanie w leczeniu stwardnienia rozsianego)
Klewidybina
Klofarabina
Kofeina/ ergotamina
Kolistymetat sodowy (proszek do inhalacji)
Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę
Kwas acetylosalicylowy/ bisoprolol
Kwas cholowy (wskazanie przy niedoborze enzymów wątrobowych: oksydoreduktazy hydroksysteroidowej lub reduktazy oksosteroidowej)
Kwas niflumowy
Lamiwudyna (wskazanie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV)
Lamiwudyna/ zydowudyna (wskazanie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV)
Lanadelumab
Landiolol
Lenalidomid
Lenwatynib
Lewonorgestrel/ etynyloestradiol, etynyloestradiol
Lezynurad
Lonococog alfa
Lutetu oksodotretyd (177Lu)
Merkaptamina (wskazanie w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny)
Metreleptyna
Naltrekson
Neratynib
Nityzynon
Olaparyb
Ombitaswir/ parytaprewir /rytonawir
Palbocyklib
Patisyran
Pentoksyweryna
Peramiwir
Perflutren
Połączenie aminokwasów (tylko połączenia czystych aminokwasów lub połączenia aminokwasów ze związkami mineralnymi/ elektrolitami), (podanie dożylnie)
Połączenia aminokwasów, węglowodanów i kwasów tłuszczowych z lub bez elektrolitów, związków mineralnych (podanie dożylnie), (tylko dla produktu leczniczego Numeta)

Pomalidomid
Ponatinib
Pregabalina
Protyrelina
Raloksyfen
Rasagilina
Reslizumab
Roksytromycyna
Ruksolitynib
Rywastygmina
Safinamid
Saksagliptyna/ dapagliflozyna
Samaru ( <sup>153</sup> Sm) leksydronam pentasodowy
Sarilumab
Seleksypag
Sertindol
Sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą
Simoktokog alfa
Sonidegib
Sugammadeks
Sylosodyna
Szczepionka 9-walentna przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowa, adsorbowana)
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b, skoniugowana (adsorbowana)
Szczepionka przeciw ospie prawdziwej (żywy, zmodyfikowany wirus krowianki ze szczepu Ankara)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw żółtej gorączce (żywa, atenuowana)
Tasimelteon
Terazosyna
Tezakaftor/ iwakaftor
Tisagenlecleucel
Tiwozanib
Tlenek azotu
Trastuzumab emtanzyna
Uliprystalu octan (leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy)
Walacyklowir
Werteporfina
Wonikog alfa
Woretygeny neparwówek
Wyciąg (suchy oczyszczony) z kory brzozy ( <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Wyciąg (suchy oczyszczony) z liści zielonej herbaty ( <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze), (do stosowania miejscowego)
Zykonotydy

**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 lipca do września 2019 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.

**Aksyty nib** (PSUSA/00010022/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Inlyta**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną aktytynib, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma* – RCC). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia pęcherzyka żółciowego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta.

**Baricytynib** (PSUSA/00010578/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Olumiant**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną baricytynib, stosowanego w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia nadwrażliwości podczas stosowania produktu leczniczego oraz modyfikacji informacji odnośnie odstawienia produktu leczniczego w przypadku wystąpienia objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Dodatkowo zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: wysypka z częstością występowania określaną jako częsta;

obrzęk twarzy i pokrzywka z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta; zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich z nieznaną częstością występowania.

**Bimatoprost/ tymolol** (PSUSA/00002961/201811),  
(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ganfort**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne bimatoprost i tymolol oraz produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne bimatoprost i tymolol, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego u osób dorosłych z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania halucynacji jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania, a także usunięcia informacji dotyczącej pogłębienia bruzdy powieki.

**Doksorubicyna** (PSUSA/00001172/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Caelyx** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną doksorubicynę, stosowanego w leczeniu następujących typów nowotworów: rak piersi z przerzutami u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem powikłań mięśnia sercowego, zaawansowany rak jajnika, mięsak Kaposiego u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS), szpiczak mnogiej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania rogowacenia liszajowego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka, a także w celu dalszego określenia ryzyka kardi toksyczności związanego z produktem leczniczym Caelyx.

**Etanercept (leki biopodobne)**,  
(PSUSA/00010452/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Benepali, Erelzi**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną etanercept, stosowanych w leczeniu następujących chorób: reumatoidalnego zapalenia stawów, niektórych form idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, spondyloartrypatii osiowej, łuszczyki plackowatej. Zmiana doty-

czy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego nieswoistego zapalenia jelit z częstością występowania niezbyt częstą.

**Etanercept (produkty za wyjątkiem leków biopodobnych)**, (PSUSA/00001295/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Enbrel**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną etanercept, stosowanego w leczeniu następujących chorób: reumatoidalnego zapalenia stawów, niektórych form idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, spondyloartropatii osiowej, łuszczycy plackowatej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego nieswoistego zapalenia jelit z częstością występowania niezbyt częstą.

**Ewolokumab** (PSUSA/00010405/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Repatha**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ewolokumab, stosowanego w celu obniżenia poziomu tłuszczów we krwi u pacjentów z hipercholesterolemią, a także w celu zmniejszenia ryzyka chorób serca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania reakcji nadwrażliwości z częstością występowania określaną jako częsta.

**Ingenolu mebutynian** (PSUSA/00010035/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Picato**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ingenolu mebutynian, stosowanego w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o nowotworach złośliwych skóry.

**Inotersen** (PSUSA/00010697/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tegsedi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną inotersen, stosowanego w leczeniu uszkodzenia nerwów wywołanego rodzinną amyloidazą transtyretynową (hATTR). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat odnotowania przypadków odrzucenia przeszczepu wątroby u pacjentów leczonych

produktem leczniczym zawierającym jako substancję czynną inotersen.

**Karfilzomib** (PSUSA/00010448/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kyprolis**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną karfilzomib, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat odnotowania przypadków reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B virus* – HBV) i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* – PML), a także zmiany istniejących ostrzeżeń dotyczących zaburzeń serca i nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo zaleca się aktualizację punktu 4.8 ChPL celem dodania jako działań niepożądanych reaktywację wirusa HBV oraz PML z częstością występowania określaną jako, odpowiednio, niezbyt częsta i rzadka.

**Kolagenaza *Clostridium histolyticum*** (PSUSA/00000871/201902)

Powyższa rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego **Xiapex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kolagenazę *clostridium histolyticum*, stosowanego w leczeniu przykurczu Dupuytrena oraz choroby Peyroniego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego martwicy palców oraz złamań paliczków (przykurcz Dupuytrena) oraz w celu dodania informacji o okresie przed wznowieniem aktywności seksualnej oraz o zachowaniu ostrożności przy wznowianiu aktywności seksualnej (choroba Peyroniego) a także aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działań niepożądanych martwicy palców oraz złamań paliczków z częstością występowania nieznaną.

**Lewetyracetam** (PSUSA/00001846/201811),  
(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keppra**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lewetyracetam oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewetyracetam, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu padaczki. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia nie-

typowego i agresywnego zachowania u pacjentów leczonych lewetyracetamem.

**Liraglutyd** (PSUSA/00001892/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Victoza**, **Saxenda**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną liraglutyd, stosowanych odpowiednio jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (Victoza) oraz do kontrolowania, wraz z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym, wagi u osób dorosłych (Saxenda). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowego działania niepożądanego jakim jest spowolnienie opróżniania żołądka z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

**Lutetu (<sup>177</sup>Lu) chlorek** (PSUSA/00010391/201812),  
(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lumark**, **EndolucinBeta**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną lutetu (<sup>177</sup>Lu) chlorek oraz produktów zawierających jako substancję czynną lutetu (<sup>177</sup>Lu) chlorek, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych do radioznakowania innych leków. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zespołu rozpadu guza, a także aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania zespołu rozpadu guza jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Maltol żelaza(III)** (PSUSA/00010476/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Feracru**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną żelazo w postaci maltolu żelaza(III), stosowanego w leczeniu niedoboru żelaza (braku żelaza). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania odbarwionego kału jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta.

**Nilotynib** (PSUSA/00002162/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tasigna**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nilotynib, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic*

*Myelogenous/ Myeloid Leukemia - CML*) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako bardzo częsta: opóźnienie wzrostu w populacji pediatrycznej.

**Niwolumab** (PSUSA/00010379/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Opdivo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niwolumab, stosowanego w leczeniu kilku rodzajów nowotworów, m. in. czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka pęcherza i dróg moczowych, głównie u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zakażenia lub reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV).

**Ospemifen** (PSUSA/00010340/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Senshio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ospemifen, stosowanego w leczeniu objawów atrofi pochwy i sromu o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u kobiet po menopauzie. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania krwotoku z pochwy jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta.

**Paklitaksel** (PSUSA/00002264/201812),  
(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Apealea**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną paklitaksel oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną paklitaksel, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu kobiet z rakiem jajnika lub powiązanych narządów (jajowód łączący jajnik z macicą lub z otrzewną). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o utrzymywaniu się neuropatii po zaprzestaniu leczenia paklitakselem, a także włączenia zespołu dłoniowo – podeszwowego jako nowego działania niepożądanego w punkcie ‘Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej’ z nieznaną częstością występowania.

**Paklitaksel (w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą),**  
(PSUSA/00010123/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Abraxane**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, stosowanego w leczeniu przerzutowego raka piersi, gruczolakoraka przerzutowego trzustki oraz niedrobnokomórkowego raka płuc. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania sklerodermii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Pegfilgrastym** (PSUSA/00002326/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Neulasta, Pelgraz, Udenyca, Fulphila, Pelmeg, Ziextenzo**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną pegfilgrastym, stosowanych w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zapobiegania gorączce neutropenicznej u pacjentów z chorobą nowotworową. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz dodania zespołu Stevensa-Johnsona jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

**Pirfenidon** (PSUSA/00002435/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Esbriet**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pirfenidon, stosowanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat możliwości wystąpienia jako działania niepożądanego anafilaksji.

**Sekukinumab** (PSUSA/00010341/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cosentyx**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sekukinumab, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działań niepożądanych: infekcje dolnych dróg oddechowych i nieswoiste zapalenie jelit z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

**Sofosbuwir/ welpataswir**  
(PSUSA/00010524/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Epclusa**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne sofosbuwir i welpataswir, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania nowej informacji na temat wpływu leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim (ang. *direct-acting antiviral* – DAA) na metabolizm wątrobowy leków (np. leków immunosupresyjnych) oraz o możliwej potrzebie dostosowania dawki takich leków, gdy są podawane w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim.

**Sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir**  
(PSUSA/00010619/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vosevi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania nowej informacji na temat wpływu leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim (ang. *direct-acting antiviral* – DAA) na metabolizm wątrobowy leków (np. leków immunosupresyjnych) oraz o możliwej potrzebie dostosowania dawki takich leków, gdy są podawane w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim.

**Sufentanyl** (PSUSA/00002798/201811),  
(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Zalviso, Dzuveo**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną sufentanyl oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sufentanyl, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu umiarkowanie silnego i silnego bólu u dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji z lekami serotoninerгіcznymi.

#### **Telotristat** (PSUSA/00010639/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xermelo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną telotristat, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z ostrą biegunką powiązaną z chorobą zwaną zespołem rakowiaka. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia mdłości, niedrożności jelit i depresji z częstością występowania określaną jako, odpowiednio, bardzo częsta, niezbyt częsta i częsta. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji ostrzeżenia na temat zaburzeń depresyjnych w punkcie 4.4 ChPL.

#### **Tyreotropina alfa** (PSUSA/00002940/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Thyrogen**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tyreotropinę alfa, stosowanego u pacjentów poddanych tyroidektomii (operacji usunięcia tarczycy) z powodu nowotworu w celu wykrycia resztek tkanek tarczycy, a także w skojarzeniu z radioaktywnym jodem w celu eliminacji wszelkich pozostałości tkanki tarczycy u pacjentów, u których wykonano zabieg całkowitego lub prawie całkowitego usunięcia tarczycy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem usunięcia informacji dotyczącej udaru, która jest zawarta w opisie działań niepożądanych.

#### **Umeklidynium** (PSUSA/00010263/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Incruse Eliipta, Rolufta Eliipta**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną umeklidyniowy bromek, stosowanych w celu łagodzenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego zawrotów głowy z nieznaną częstością występowania.

#### **Umeklidynium/ wilanterol**

(PSUSA/00010264/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Anoro Eliipta, Laventair Eliipta**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancje czynne umeklidyniowy bromek i wilanterol, stosowanych w celu łagodzenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego zawrotów głowy z nieznaną częstością występowania.

#### **Ustekinumab** (PSUSA/00003085/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stelara**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ustekinumab, stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia na temat układowych i oddechowych reakcji nadwrażliwości. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania organizującego się zapalenia płuc jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka.

#### **Wismodegib** (PSUSA/00010140/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Erivedge**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wismodegib, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z rakiem podstawnokomórkowym w stadium zaawansowanym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ciężkich skórnych działaniach niepożądanych oraz informacji o nieznaney częstości ich występowania.

**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 lipca do września 2019 r.**

**N**a 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.



#### **Azatiopryna (PSUSA/00000275/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną azatioprynę, stosowanych w profilaktyce odrzucania przeszczepów narządów takich jak nerki, serce, wątroba, płuca czy trzustka oraz w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o interakcji azatiopryny ze środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania dodatkowego tekstu do ostrzeżenia o interakcji z inhibitorami oksydazy ksantynowej. Rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (zespół Sweeta) z nieznaną częstością występowania.

#### **Dekstran żelaza (PSUSA/00010696/201901)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych podawanych pozajelitowo, zawierających jako substancję czynną dekstran żelaza, stosowanych w leczeniu wszystkich przypadków niedoboru żelaza lub gdy preparaty doustne są nieskuteczne i (lub) źle tolerowane przez pacjentów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji o przypadkach bradykardii u płodu związanych z reakcją nadwrażliwości u matki oraz w celu dodania rekomendacji, aby podczas dożylnego podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży uważnie obserwować płód.

#### **Fluorouracyl (preparaty do stosowania miejscowego), (PSUSA/00010000/201901)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych do stosowania miejscowego zawierających jako substancję czynną 5-fluorouracyl, stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego i starczego oraz raka podstawnocomórkowego skóry, choroby Bowena i stanów przedrakowych skóry. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania krwotoku w miejscu podania produktu leczniczego.

#### **Ketamina (PSUSA/00001804/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ketaminę, stosowanych jako środki znieczulające do krótkich

zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych niewymagających zwiótczenia mięśni szkieletowych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, wodonercza i zaburzenia moczowodów, zwłaszcza w przypadku nadużywania ketaminy.

#### **Kompleks neurotoksyny botulinowej typu A (*Clostridium botulinum*) z hemaglutyniną (PSUSA/00000427/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kompleks toksyny botulinowej typu A (*Clostridium botulinum*) z hemaglutyniną, stosowanych w leczeniu objawowym spastyczności ogniskowej kończyn dolnych i górnych, kurczowego kręczy szyi, kurczu powiek, połowicznego kurczu twarzy, nadmiernej potliwości, a także w celu tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych lub silnych zmarszczek. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu usunięcia informacji na temat antidotum.

#### **Metoklopramid (PSUSA/00002036/201811)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metoklopramid, stosowanych w celu zapobiegania i (lub) leczenia nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych, związanych z radioterapią lub chemoterapią, związanych z ostrym napadem migreny. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zaburzeń widzenia i napadu przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych jako działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

#### **Neurotoksyna botulinowa typu A (*Clostridium botulinum*) (150 kD), wolna od białek kompleksujących (PSUSA/00009084/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną neurotoksynę botulinową typu A (*Clostridium botulinum*) (150 kD), wolną od białek kompleksujących, stosowanych w objawowym leczeniu kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręczy szyi) i spastyczności kończyny górnej oraz przewlekłego ślinotoku u dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania atrofii mięśniowej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Tapentadol (PSUSA/00002849/201811)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tapentadol, stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania majaczenia (delirium) jako działania niepożądanego w punkcie ‘Zaburzenia psychiczne’ z nieznaną częstością występowania.

**Testosteron (preparaty do stosowania miejscowego), (PSUSA/00002908/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną testosteron (preparaty do stosowania miejscowego), stosowanych w hipogonadyzmie dorosłych mężczyzn jako testosteronowa terapia zastępcza. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji istniejącego ostrzeżenia na temat zaburzeń krzepnięcia dodając informację o potrzebie zachowania ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka żylnych chorób zakrzepowo – zatorowej (ang. *venous thromboembolism* – VTE), dodania ostrzeżenia na temat odnotowania przypadków VTE u pacjentów z trombofilią nawet podczas leczenia przeciwzakrzepowego oraz dodania rekomendacji odnośnie starannej oceny pacjentów przewlekle leczonych testosteronem po pierwszym zdarzeniu zakrzepowym.

**Testosteron (wszystkie preparaty z wyjątkiem tych do stosowania miejscowego), (PSUSA/00010631/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną testosteron (wszystkie preparaty z wyjątkiem tych do stosowania miejscowego), stosowanych w hipogonadyzmie męskim jako testosteronowa terapia zastępcza. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji istniejącego ostrzeżenia na temat zaburzeń krzepnięcia dodając informację o potrzebie zachowania ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka żylnych chorób zakrzepowo – zatorowej (ang. *venous thromboembolism* – VTE), dodania ostrzeżenia na temat odnotowania przypadków VTE u pacjentów z trombofilią nawet podczas leczenia przeciwzakrzepowego oraz dodania rekomendacji odnośnie starannej oceny pacjentów przewlekle leczonych testosteronem po pierwszym zdarzeniu zakrzepowym.

**Toksyna botulinowa typu A (*Clostridium botulinum*), (PSUSA/00000426/201812)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną toksynę botulinową typu A (*Clostridium botulinum*), stosowanych w leczeniu zaburzeń neurologicznych, zaburzeń czynności pęcherza moczowego, zaburzeń skóry i jej przydatków oraz do osiągnięcia przejściowej poprawy wyglądu niektórych zmarszczek (m. in. zmarszczek pionowych między brwiami, zmarszczek typu „kurze łapki”). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania obrzęku powiek jako działania niepożądanego w punkcie ‘Zaburzenia oka’ klasyfikacji układów i narządów.

**Żelazo (preparaty do podania drogą pozajelitową z wyjątkiem dekstranu żelaza), (PSUSA/00010236/201901)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych do podania dożylnego, zawierających jako substancję czynną żelazo, stosowanych w celu szybkiego dostarczania żelaza, gdy doustne preparaty żelaza są nieskuteczne (np. w nieswoistym zapaleniu jelit, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podczas dializy). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji o przypadkach bradykardii płodu związanych z reakcją nadwrażliwości u matki oraz w celu dodania rekomendacji, aby podczas podawania produktów żelaza kobietom w ciąży uważnie obserwować płód. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL produktów leczniczych zawierających kompleks glukonianu sodu żelaza (III) w celu dodania zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w miejscu wstrzyknięcia jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od lipca do września 2019 r.**

**Biothrax – szczepionka przeciwko węglikowi, adsorbowana (oczyszczony przesącz bezkomórkowy), (DE/H/4904/001/MR)**

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Biothrax – szczepionka przeciwko węglikowi, adsorbowana (oczyszczony przesącz bezkomórkowy) oraz obejmowała ocenę danych w okresie od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2018 r. Produkt leczniczy Biothrax jest wskazany w profilaktyce

chorób wywołanych przez *Bacillus anthracis* u osób dorosłych narażonych na ekspozycję.

Na podstawie przedstawionych danych nie zidentyfikowano nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciw wągliкови. W okresie sprawozdawczym nie podjęto również żadnych działań regulacyjnych, jednakże jako wymóg procedury wzajemnego uznania do ChPL dodano czarny trójkąt jako warunek dodatkowego monitorowania. W świetle przedstawionych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Biothrax pozostaje niezmienny i dlatego zaleca się utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

### **LENOXe 100% (V/V) – Ksenon, (DE/H/0696/001)**

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego LENOXe 100% (V/V) zawierającego jako substancję czynną ksenon oraz obejmowała ocenę danych w okresie od 13 października 2012 r. do 12 października 2015 r. i od 13 października 2015 r. do 12 października 2018 r. Produkt leczniczy LENOXe to gaz medyczny do inhalacji o właściwościach anestetycznych, wskazany, w połączeniu z opioidami i (lub) innymi lotnymi środkami znieczulającymi, do podtrzymania narkozy osób dorosłych.

W okresach sprawozdawczych nie stwierdzono żadnych nowych ryzyk, a obawy co do bezpieczeństwa produktów zawierających ksenon nie uległy zmianie. W świetle przedstawionych danych uznano, że brak jest nowych istotnych informacji mających wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa ksenonu, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny. Ponadto, biorąc pod uwagę niewielką ekspozycję na lek, małą liczbę zgłoszeń działań niepożądanych i dobrze znany profil bezpieczeństwa ksenonu, częstość składania raportów PSUR powinna zostać zmieniona z 3 lat na 5 lat.

### **Materiały źródłowe:**

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](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](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](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 2019 r. do września 2019 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 2019 to September 2019.

### Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 8-11 kwietnia 2019 r.

**Doustne antykoagulanty o działaniu bezpośrednim: apiksaban; eteksylan dabigatranu; edoksaban; rywaroksaban** – nawracająca zakrzepica u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (EPITT nr 19320)

Zmiany nastąpiły w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne) ChPL. Dodano następujące informacje: *nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, eteksylan dabigatranu, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko  $\beta 2$  glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być*

*związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.*

**Modafinil** – ocena danych dotyczących wyników prenatalnych z uwzględnieniem wad wrodzonych z jednego badania obserwacyjnego w USA (EPITT nr 19367)

Zalecenia dotyczą aktualizacji punktu 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) ChPL: *Na podstawie ograniczonych doświadczeń ze stosowania u ludzi, pochodzących z rejestrów dotyczących ciąż oraz ze spontanicznych zgłoszeń, podejrzewa się, że modafinil powoduje wady wrodzone, jeśli jest podawany podczas ciąży. Produktu nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.*

**Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: cytalopram; escytalopram** – interakcja leku z flukonazolem (EPITT nr 19327)

W punkcie 4.5 (Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji) ChPL do listy leków przy których jednoczesnym stosowaniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny należy zachować ostrożność dodano flukonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).

### Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 13-16 maja 2019 r.

**Klopidogrel; klopidogrel i kwas acetylosalicylowy** – interakcja ze wzmocnioną terapią przeciwwirusową w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), prowadząca do niewystarczającego zahamowania agregacji płytek krwi (EPITT nr 19325)

Zmiana nastąpiła w punkcie 4.5 (Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji) ChPL. Dodano informację, iż *u pacjentów zakażonych HIV, stosujących schematy leczenia przeciwretrowirusowego wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem, wykazano istotnie mniejszą ekspozycję na czynny metabolit klopidogrelu i zmniejszone zahamowanie agregacji płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niepewne, odnotowano spontaniczne zgłoszenia dotyczące pacjentów zakażonych HIV, stosujących wzmocnione schematy leczenia przeciwretrowirusowego, u których występowały incydenty reokluzji po zabiegach udrożnienia naczyń lub incydenty zakrzepowe podczas stosowania schematu leczenia klopidogrelem w dawce nasycającej. Jednoczesne stosowanie rytonawiru może spowodować zmniejszenie ogólnego wpływu klopidogrelu na organizm i średniego zahamowania agregacji płytek. Z tego względu należy odradzać stosowanie klopidogrelu jednocześnie ze wzmocnionymi schematami leczenia przeciwretrowirusowego.*

**Pantoprazol** – mikroskopowe zapalenie jelita grubego (EPITT nr 19342)

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

**Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI); selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)** – utrzymujące się zaburzenia czynności seksualnych po odstawieniu leku (EPITT nr 19277)

Zmiana nastąpiła w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL w kontekście dodania informacji na temat zaburzeń czynności seksualnych. *Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI) mogą spowodować wystąpienie zaburzeń czynności seksualnych. Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.* Zmiana ta dotyczy produktów, które jako substancję czynną zawierają następujące leki; dezwenlafaksyna; duloksetyna; milnacyprian; wenlafaksyna; cytalopram; escytalopram; fluoksetyna; fluwoksamina; paroksetyna; sertralina. Klomipramina i wortioksetyna stanowiły część oceny zgłoszenia, ale nie zostały uwzględnione w zaleceniach aktualizacji druków informacyjnych.

**Sertralina** – makulopatia (EPITT nr 19341)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL w celu dodania makulopatii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

### Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 11-14 czerwca 2019 r.

**Loperamid** – zespół Brugadów w kontekście przedawkowania loperamidu (EPITT nr 19379)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.9 (Przedawkowanie) ChPL dodano informację, iż przedawkowanie może prowadzić do ujawnienia istniejącego zespołu Brugadów.

**Propylotiouracyl** – ryzyko wad wrodzonych (EPITT nr 19358)

Zmiany dotyczą punktu 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) ChPL: *Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem propylotiouracylu w czasie ciąży. Na-*

leży odpowiednio leczyć nadczynność tarczycy u kobiet w ciąży, aby zapobiec poważnym powikłaniom u matki i płodu. U ludzi propylotiouracyl może przenikać przez łożysko. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające. Badania epidemiologiczne dają sprzeczne wyniki w zakresie ryzyka wad wrodzonych. Przed rozpoczęciem leczenia propylotiouracylem w czasie ciąży należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Podczas ciąży należy stosować propylotiouracyl w najmniejszej możliwej dawce, bez dodatkowego podawania hormonów tarczycy. Jeśli propylotiouracyl stosuje się w czasie ciąży, zaleca się ścisłe kontrolowanie stanu matki, płodu i noworodka.

**Rywaroksaban** – przedwczesne zakończenie badania GALILEO u pacjentów, którzy otrzymali sztuczną zastawkę serca metodą przezcewnikowej implantacji zastawki aorty (ang. transcatheter aortic valve implantation – TAVI) (EPITT nr 19294)

Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności) ChPL uaktualniono o zapis: *Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVI).*

**Sekukinumab** – uogólnione złuszczenie zapalenie skóry (EPITT nr 19354)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL w celu dodania złuszczonego zapalenia skóry jako nowego działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

**Sulfasalazyna** – zakłócenie analiz reakcji zredukowanego dinukleotydu nikotynamidoadeninowego / fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH / NADP) (EPITT no 19351)

Zmiana dotyczy aktualizacji informacji w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL. *Sulfasalazyna lub jej metabolity mogą zakłócać wartość absorbancji promieni ultrafioletowych, szczególnie przy 340 nm, i mogą powodować zakłócenia wyników niektórych badań laboratoryjnych, w których używa się NADH lub NADP do pomiaru wartości absorbancji promieni ultrafioletowych około tej długości fali. Przykładami takich analiz mogą być oznaczenia mocznika, amoniaku, LDH,  $\alpha$ -HBDH i glukozy. Mo-*

*liwe, że wyniki oznaczeń aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT), izoenzymu kinazy kreatynowej (CK-MB), dehydrogenazy glutaminianowej (GIDH) lub tyroksyny również mogą być zaburzone podczas stosowania sulfasalazyny w dużych dawkach. Należy się skonsultować z laboratorium badawczym w sprawie stosowanej metodologii. U pacjentów otrzymujących sulfasalazynę należy zachować ostrożność interpretując te wyniki badań laboratoryjnych. Wyniki analiz należy interpretować w powiązaniu z wynikami badań klinicznych.*

**Temozolomid** – polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) (EPITT nr 19332)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane w kategorii ‘Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej’: polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) z nieznaną częstością występowania.

**Topiramamat** – zapalenie błony naczyniowej (EPITT nr 19345)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane w kategorii ‘Zaburzenia oka’: zapalenie błony naczyniowej z nieznaną częstością występowania.

## Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 8-11 lipca 2019 r.

**Produkty do żywienia pozajelitowego zawierające aminokwasy i (lub) lipidy z dodatkiem witamin i (lub) pierwiastków śladowych** – niepożądane skutki u noworodków leczonych roztworami niechronionymi przed światłem (Nr EPITT 19423)

Zmiana dotyczy punktów 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), 6.3 (Okres ważności) i 6.6 (Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania). Dodano informacje odnośnie produktów wskazanych do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ale nie wskazanych do stosowania u noworodków:

*Narażenie na działanie światła roztworów do żywienia pozajelitowego, szczególnie po dodaniu pierwiastków śladowych i (lub) witamin, może prowadzić do wytworzenia się nadtlenków i innych produktów rozpadu. Podczas stosowania u dzieci w wieku poniżej*

2 lat, lek należy chronić przed światłem do momentu zakończenia podawania. Jeżeli produkt przeznaczony jest do stosowania u noworodków, należy zawrzeć również następującą informację: *Narażenie na działanie światła roztworów do żywienia pozajelitowego, szczególnie po dodaniu pierwiastków śladowych i (lub) witamin, może mieć niepożądane skutki dotyczące odpowiedzi klinicznej u noworodków, ze względu na wytwarzanie się nadtlenków i innych produktów rozpadu. Podczas stosowania u noworodków i dzieci w wieku poniżej 2 lat, lek należy chronić przed światłem do momentu zakończenia podawania.*

**Mesalazyna** – kamica układu moczowego (Nr EPITT 19405)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL, i dotyczy dodania informacji: *Po zastosowaniu mesalazyny odnotowano przypadki wystąpienia kamicy układu moczowego, w tym kamieni składających się w 100% z mesalazyny. Podczas stosowania należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.*

**Ondansetron** – sygnały dotyczące wad wrodzonych po narażeniu in utero podczas pierwszego trymestru ciąży, wynikające z najnowszych publikacji (Nr EPITT 19353)

Zalecenia dotyczą punktu 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) ChPL. Dodano informację dotyczącą kobiet w wieku rozrodczym: *Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć zastosowanie antykoncepcji. Zaktualizowano także informacje dotyczące ciąży: Na podstawie doświadczenia z badań epidemiologicznych, podejrzewa się, że ondansetron podawany w pierwszym trymestrze ciąży wywołuje wady twarzoczaszki. W jednym z badań kohortowych, które obejmowało 1,8 miliona kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie ondansetronu powiązano ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych twarzoczaszki [3 dodatkowe przypadki na 10 000 leczonych kobiet; skorygowane ryzyko względne, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)]. Dostępne badania epidemiologiczne w zakresie wad serca wykazują sprzeczne wyniki. Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.*

**Inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (ang. vascular endothelial growth factor - VEGF) do podawania ogólnoustrojowego**

– rozwarstwienie tętnicy i tętniak (EPITT nr 19330)  
Zmiana dotyczy punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL. Zaktualizowano informację odnośnie możliwości tworzenia tętniaka i (lub) rozwarstwienia tętnicy.

Zalecenia odnoszą się do produktów zawierających jako substancję czynną: aflibercept; aksytynib; bewacyzumab; kabozantynib; lenwatynib; nintedanib; pazopanib; ponatynib; ramucyrumab; regorafenib; sorafenib; sunitynib; tywozanib; wandetanib.

### Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 2-5 września 2019 r.

**Ibrutynib** – udar niedokrwienny (EPITT nr 19369)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL odnośnie incydentów naczyniowo-mózgowych: *Zgłaszano występowanie związanych ze stosowaniem ibrutynibu incydentów naczyniowo-mózgowych, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i udaru niedokrwiennego, w tym zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) naciśnięciem tętniczym oraz bez nich. W większości przypadków od czasu rozpoczęcia leczenia ibrutynibem do wystąpienia niedokrwiennych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów.*

**Ibuprofen** – ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis – AGEP) (EPITT nr 19409)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dla produktów zawierających ibuprofen stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w celu dodania lub uzupełnienia informacji odnośnie zgłaszanych przypadków uogólnionej osutki krostkowej (AGEP).

**Inhibitory ko-transportera glukozy-sodowego 2 (ang. sodium-glucose co-transporter 2 – SGLT2)** – nowe informacje dotyczące znanego związku między stosowaniem inhibitorów SGLT2 a występowaniem cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów operowanych (EPITT nr 19355)

Zaktualizowano informacje w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL w kontekście cukrzycowej kwasicy ketonowej: *U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężenia ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu.*

Zmiana dotyczy produktów zawierających jako substancję czynną następujące leki: kanagliflozyna; kanagliflozyna i metformina; dapagliflozyna; dapagliflozyna i metformina; empagliflozyna; empagliflozyna i metformina; empagliflozyna i linagliptyna; ertugliflozyna i metformina; ertugliflozyna i sytagliptyna; saksagliptyna i dapagliflozyna.

**Teriflunomid – łuszczycyca (EPITT nr 19366)**

Zalecenia dotyczą aktualizacji punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL w celu dodania informacji na temat łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowej oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych.

#### **Materiały źródłowe:**

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

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

Aleksandra Sobczak

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



## Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

**D**epartament 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%82niania\\_formularzy\\_NDL.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wype%C5%82niania_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 reakcją 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)