Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 4/2019

Szanowni Państwo,

Przed Państwem czwarty numer Biuletyn.

Zamieściliśmy w nim, jak zwykle, aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Wart uwagi jest tekst opisujący decyzje, będące konsekwencją wykrycia przypadków błędów przy dawkowaniu metotreksatu i podjętych kroków mających na celu minimalizację ryzyka ich popełnienia.

W Biuletynie znalazł się tym razem artykuł na temat bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży. Jest to problem zawsze aktualny, ze względu na braki w wiedzy na ten temat. Zdobycie danych z kontrolowanych badań klinicznych, które objęłyby kobiety oczekujące dziecka jest z oczywistych powodów bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Z tego powodu podejmuje się próby lepszego wykorzystania informacji już zgromadzonych w dużych bazach danych, w tym rejestrach ciążowych. Nowe możliwości jakie przyniosła informatyzacja powinny, chociaż w pewnej mierze, poprawić sytuację. Mówi się, że najgorszym koszmarem osób zajmujących się bezpieczeństwem farmakoterapii jest sytuacja gdy dysponują danymi, z którymi nie są w stanie się na czas zapoznać i świadomość, że mogą wśród nich czekać na ocenę ważne informacje, zmieniające spojrzenie na dany lek. Digitalizacja danych i narzędzia służące identyfikacji sygnałów, czyli nowych działań niepożądanych, służą między innymi przyspieszaniu wykrywania nowych ryzyk. Nie zmienia to faktu, że wiedza na temat bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest ciągle niezadowalająca i mniejsza w porównaniu z wiedzą na temat bezpieczeństawa stosowania leków w innych subpopulacjach. Warto więc podjąć wszelkie możliwe działania by ten stan poprawić.

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

Liczymy, że któryś z zamieszczonych materiałów Państwa zainteresuje.

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Leki a ciąża

Drugs And Pregnancy

dr Agata Maciejczyk, Tatiana Ukhaliuk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ciąża*

Streszczenie

Dużym wyzwaniem dla całego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wciąż jest monitorowanie działań niepożądanych leków stosowanych u kobiet w ciąży. Przede wszystkim aspekty etyczne oraz praktyczne eliminują udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych. Nigdy nie ma pewności, czy podany lek nie wpłynie negatywnie na płód oraz organizm kobiety ciężarnej. Najlepszą metodą wykrywania nowych, niepoznanych dotąd działań niepożądanych jest monitorowanie spontaniczne, pod warunkiem skrupulatnego zbierania oraz uzupełniania informacji o zachowaniu leku w organizmie kobiety ciężarnej. Do pozyskania dokładnych danych niezbędne są dodatkowe narzędzia, stwarzające możliwość spójnej analizy. Ilość oraz dokładność zebranych informacji jest gwarantem niewątpliwych wniosków dotyczących związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy lekiem a działaniem niepożądanym.

Key words: *pharmacovigilance, pregnancy*

Summary

Monitoring of adverse drug reactions in case of pregnant women is still one of the greatest challenges for the entire pharmacovigilance system. First of all, ethical and practical aspects eliminate the participation of this group of patients in clinical trials. It is never certain that a given drug will not adversely affect the foetus and the body of a pregnant woman. The best method of detecting new, previously unknown side effects is spontaneous monitoring, provided that the data about the behaviour of the drug in the body of the pregnant woman is carefully collected and supplemented. Additional tools are needed to obtain accurate data that provide the opportunity for consistent analysis. The amount and accuracy of the collected information is a guarantee of unquestionable conclusions about the causal relationship between the drug and the adverse reaction.

Ciąża jest wyjątkowym czasem w życiu kobiety. Z jednej strony to zwykle czas radosnego oczekiwania na dziecko, z drugiej lęku - czy wszystko będzie w porządku, pytań i wątpliwości jak postępować by nie zaszkodzić rozwojowi płodu. Pytania te stają się szczególnie istotne w obliczu choroby, na którą cierpi kobieta od dawna, ale też gdy choroba pojawia się w ciąży. Trzeba wówczas zadecydować: czy przyjmować leki? Czy jest to nieodzowne? Jakie będą skutki zaniechania terapii? W jaki sposób lek wpływa na organizm kobiety w ciąży, a w jaki na płód? Najczęściej przytaczanym przykładem takiej sytuacji jest padaczka. Choroba sama w sobie niesie ze sobą zwiększone zagrożenie wad płodu. Wymaga właściwego leczenia w ciąży, ponieważ brak kontroli napadów padaczkowych stanowi istotne ryzyko dla kobiety jak i dla płodu.

Sam nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii powstał jako odpowiedź na tragedię związaną z przyjmowaniem przez kobiety w ciąży talidomidu i urodzeniem przez część z nich dzieci z wadami rozwojowymi, w tym z fokomelią - brakiem kończyn lub niedorozwojem kończyn. Problem opisał w roku 1961, w czasopiśmie Lancet, dr William McBride. Minęło już od tego czasu ponad 50 lat i trzeba przyznać, że utworzone systemy nadzoru i wymagania stawiane badaniom, jakim poddawane są leki przed ich dopuszczeniem do obrotu sprawiły, że nie wystąpiła jak dotąd tragedia porównywalna z talidomidową. Procedury rejestracyjne nie są jednak pozbawione wad. Dużo napisano o braku udziału kobiet w ciąży w badaniach klinicznych. Powód jest oczywisty – trudno zdecydować się na podanie pacjentce leku o nie w pełni poznanych właściwościach ponieważ nie ma wówczas pewności czy nie wpłynie on negatywnie na płód. Kobiety w ogóle stanowią mniejszość uczestników badań klinicznych. Decydują o tym względy praktyczne, etyczne ale też kulturowe (np. większość testów, również tych niemedycznych bierze pod uwagę mężczyzn - chociażby badania dotyczące wypadków samochodowych posługują się manekinem o parametrach ciała przeciętnego mężczyzny, pomijając fakt, że kobiety coraz częściej siadają za kółko). Obok hipotetycznej możliwości, że uczestniczka badania klinicznego może zajść w ciążę lub już jest w ciąży tylko nie jest tego świadoma, trzeba uwzględnić wpływ cyklu menstruacyjnego (zmiany poziomu

hormonów) na leki. Wszystko to ma swoje konsekwencje. Szacuje się, że w przypadku leków obecnych na rynku europejskim, tylko o 5% z nich zgromadzono wystarczającą wiedzę o bezpieczeństwie ich podania w ciąży i okresie karmienia. Z drugiej strony z wielu badań wynika, że około 90% kobiet w ciąży przyjmuje jakieś leki. Gdy są one zdrowe, to są to przede wszystkim witaminy i kwas foliowy. Wynikiem braku pełnej informacji o 95% leków jest stan, że kobiety w ciąży zmuszone są podejmować decyzję o przyjmowaniu leku nie mając pewności, czy nie zaszkodzi on ich przyszłym dzieciom. Prowadzona jest dyskusja, w jaki sposób prowadzić badania, jak zbierać informacje o lekach, by obejmowały one populację w największym stopniu zbliżoną do tej, która stosuje lek po jego zarejestrowaniu. Wszyscy eksperci zdają sobie sprawę, że nawet gdyby badaniem objąć w równej mierze mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym to i tak nie uzyskamy pełnej wiedzy o bezpieczeństwie stosowania leku. Ograniczony czas i liczba uczestników badania sprawią, że nie poznamy np. odległych skutków terapii czy rzadko występujących działań niepożądanych. Nie zaobserwujemy tym samym np. nieprawidłowości opóźnienia rozwoju intelektualnego dziecka, ujawniających się w późniejszym okresie. Warunkuje to metodologia prowadzenia badań i z ich ograniczeń wynika luka w wiedzy. Zdając sobie sprawę, że badania kliniczne, będące podstawą do dopuszczenia leku do obrotu, nie przyniosą wszystkich istotnych informacji należy wykorzystać całą wiedzę zebraną w okresie porejestracyjnym. Trzeba tu wspomnieć o działającym od początku lat 70-tych XX wieku programie stworzonym przez Światową Organizację Zdrowia – *WHO Programme for International Drug Monitoring*, w którym uczestniczy obecnie 136 państw, przekazując do jednej, centralnej bazy opisy pojedynczych przypadków działań niepożądanych. Niestety danych na temat wpływu leków na ciążę zbieranych jest relatywnie niedużo. W roku 2018 holenderski ośrodek Lareb przyjrzał się pracy 172 narodowych centrów, w tym ich działań dotyczących zbierania informacji o lekach podawanych w ciąży. Większość ośrodków przyznała, że dostaje niewiele informacji na ten temat. System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii okazuje się efektywniejszy w odniesieniu do populacji ogólnej, w porównaniu z subpopulacją kobiet w ciąży. Każdy system nastawiony jest przede wszystkim na wykrywanie nowych zagrożeń, nowych działań niepożądanych zwanych sygnałami, szczególnie tych istotnych, mających duży wpływ na pacjenta i jego dalsze losy. Z zebranych danych wynika, że około 13,5% sygnałów opisuje przypadki podawania leków w ciąży [1]. W związku z tym kluczowe staje się dzielenie się wiedzą już zgromadzoną. Od lat wiadomo, że najlepszym sposobem na wykrycie nowych działań niepożądanych jest monitorowanie spontaniczne. Ma ono mnóstwo zalet - jest tanie, proste, a więc zrozumiałe dla użytkownika, dotyczy wszystkich pacjentów i wszystkich leków. Nie jest jednak pozbawione ograniczeń. Jednym z kluczowych jest skąpa ilość danych przekazywanych w opisie przypadków (zgłoszeniach). Niestety ważne z prawnego punktu widzenia jest zgłoszenie, w którym nie trzeba podawać tak podstawowych danych jak wskazanie, dawkowanie, droga podania, dawkowanie, czas terapii, wiek i płeć pacjenta i wiele innych. Istotne dla poznania nowych zagrożeń jest w związku z tym podawanie absolutnie wszystkich dostępnych danych i ich uzupełnianie, gdy pojawią się nowe informacje. Warto uświadomić sobie, że opis przypadku dotyczący terapii kobiety w ciąży może wymagać podania dodatkowych informacji, m.in. dlatego, że w jej ciele zachodzą liczne zmiany m.in. masy ciała, funkcjonowania narządów, równowagi hormonalnej, systemu immunologicznego, które to parametry mogą i zwykle wpływają na metabolizm leków. Niezwykle ważne jest przekazanie informacji, w którym tygodniu/dniu ciąży podano lek itd. Obok poprawienia jakości zgłaszanych przypadków potrzebne są dodatkowe narzędzia pozyskiwania nowych danych. Informacje z różnych źródeł mogą się uzupełniać i stwarzać możliwość spójnej analizy, dodatkowo zawierających więcej danych, a więc pozwalających często na oszacowanie istotności statystycznej, a więc także wiarygodności wyciąganych wniosków. W niektórych krajach prowadzone są specjalne rejestry. Np. w Holandii rejestr pREGnant. Rejestry prowadzą także firmy farmaceutyczne, szczególnie te, które w swoim portfolio mają leki stosowane w ciąży. Wobec braku informacji o przeważającej liczbie leków konieczne jest połączenie różnych form zbierania danych i prowadzenie ich analizy przez kompetentne osoby, a także stworzenie zespołów ekspertów o różnej, a uzupełniającej się wiedzy. Ostatnio podejmowane są nowe inicjatywy. Między innymi powstało naukowe europejskie konsorcjum EUROmediCAT – sieć rejestrów wad wrodzonych. Celem EUROmediCAT jest utworzenie europejskiego systemu oceny i monitorowania bezpieczeństwa zarejestrowanych leków stosowanych w ciąży i zbudowanie systemu oceny ryzyka wad wrodzonych. Gdy lek wprowadzany jest na rynek zwykle dostępne są

jedynie dane o jego wpływie na rozrodczość, przebieg i wynik ciąży u zwierząt. Zebranie danych o bezpieczeństwie stosowania leku w ciąży u ludzi zabiera zwykle lata. Celem nowych inicjatyw jest jego skrócenie przy braku obniżenia jakości opracowań. W bazie zgromadzono dane o ponad 160 000 urodzeń żywych dzieci i poronień związanych z wadami płodów, a także o przypadkach przerwania ciąży z powodu wykrycia wad płodu. Informacje te pochodzą z lat 1995-2012 i populacji 7,2 miliona kobiet, które urodziły w tym czasie dzieci. Pięć lat temu EUROmediCAT wydał rekomendacje: *„European Pharmacovigilance concerning Safety of medication Use in Pregnancy"*.

Rekomendacje mają służyć lepszemu wykorzystaniu, już zgromadzonych danych, stworzenie lepiej zintegrowanego systemu i skuteczniejszemu rozpowszechnianiu wiedzy. Chodzi o podniesienie poziomu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, tak by spełniał racjonalne oczekiwania kobiet w ciąży.

Zalecenia z oczywistych względów (ryzyka powstania wad wrodzonych) koncentrują się w szczególny sposób na bezpieczeństwie stosowania leków we wczesnej ciąży. Biorą pod uwagę wynik ciąży – poronienie, przedwczesny poród, opóźnienie rozwoju płodu oraz wpływ ekspozycji na lek w życiu płodowym.

Podkreślono, że problem braku danych nt. bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest nie do zaakceptowania i trzeba mu zaradzić poprzez zainwestowanie w badania i nadzór. Konieczne jest także zaangażowanie firm farmaceutycznych we wspieranie działań w tym zakresie, łącznie z przeznaczeniem na to środków. Dotyczy to zarówno nowych leków, jak i uzupełnienia wiedzy o lekach od dawna obecnych w lecznictwie.

Wszystkie nowe, wprowadzane do lecznictwa produkty lecznicze powinny być w szczególny sposób monitorowane pod kątem ich wpływu na płód, niemowlę, kobiety w ciąży przyjmujące lek i kobiety karmiące piersią. W przypadku stwierdzenia niewystarczającej jakości i aktualności informacji o leku jego zużycia (przepisywania) powinno podjąć się odpowiednie kroki prawne, z wycofaniem z rynku włącznie.

Trzeba brać pod uwagę, że nieleczona w czasie ciąży choroba matki może przynieść większą szkodę niż przyjęcie leku o potencjalnym działaniu teratogennym. Pozyskanie informacji powinno dotyczyć przede wszystkim już stosowanych ale też nowych leków, które podaje się pacjentkom w chorobach przewlekłych, by można było podjąć racjonalną decyzję, który lek wybrać, znając jego działanie i profil potencjalnych reakcji niepożądanych.

W związku z tym, że wiele leków rzadko stosuje się w ciąży oraz faktu, że wady wrodzone występują rzadko, ich wychwycenie jest bardzo trudne. Kluczowa wydaje się współpraca ośrodków zajmujących się nadzorem, by z połączonych danych wyciągnąć wnioski, uprawniające aktualizację informacji o leku. Partnerstwo w ramach EUROmediCAT ma to ułatwić.

Zgromadzenie aktualnej wiedzy o bezpieczeństwie stosowania leku w ciąży powinno stać się jednym z celów strategicznych, ponieważ jej znajomość i dostępność do niej wpływa na zdrowie i dobrostan społeczeństwa.

Środowiska medyczne powinny współpracować i dzielić się informacjami na temat bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży. Edukacja obejmująca wiele dziedzin może zwiększyć kompetencje osób zajmujących się kobietami w ciąży.

Obywatele Unii Europejskiej powinni mieć dostęp do wiedzy o teratogenności leków (telefon, Internet). Serwis taki powinien opierać się na rzetelnej wiedzy, a także powinien uwzględniać indywidualne potrzeby osób, zwracających się z pytaniami. Do przekazywania kluczowych informacji powinno się wykorzystać również media społecznościowe.

W zaleceniach zwraca się uwagę, że nabywanie leków przez Internet stanowi większe ryzyko niż tradycyjne formy zakupu w aptece. Państwa członkowskie powinny stworzyć wspólną politykę kontroli zakupu produktów leczniczych przez Internet, szczególnie w odniesieniu do leków o znanych właściwościach teratogennych. Istnieją niestety dowody na to, że np. izotretinoinę, lek o dawno udowodnionym działaniu teratogennym stosowany w trądziku, można nabyć bez recepty przez Internet. Wymaga to podjęcia pilnych i skutecznych działań.

Wiedza na temat bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży, szczególnie w jej wczesnych stadiach powinna stanowić element edukacji w szkołach średnich.

W projekcie skupiono się na 4 przewlekłych chorobach – padaczce, cukrzycy, astmie i depresji i rekomendacje ich dotyczą.

Chore kobiety, które planują macierzyństwo powinny mieć maksymalnie kontrolowaną (wyrównaną) chorobę, zanim zdecydują się na ciążę. Należy w tym czasie dokonać wyboru najlepszego leczenia oraz zalecić stosowanie kwasu foliowego by zmniejszyć ryzyko rozwoju wad wrodzonych.

Należy wypracować model opieki nad kobietą przewlekle chorą planującą macierzyństwo, specjalistycznych zespołów.

Należy rozważyć wypracowanie przewodników (wytycznych) jaką diagnostykę prenatalną powinno zaoferować się kobietom z padaczkę, cukrzycą, astmą lub depresją, ze szczególnym zwróceniem uwagi na typ (rodzaj) wad związanych ze stosowaniem konkretnych leków.

Wiedząc o ryzyku, jakie stwarza podawanie kwasu walproinowego w ciąży należy podjąć wysiłek, by zmniejszyć stosowanie tego leku u kobiet w wieku rozrodczym. Z wiedzą na ten temat należy dotrzeć do neurologów, psychiatrów, położników, lekarzy rodzinnych, a także do pielęgniarek. Gdy kobietę zachęca się do zmiany leku na bezpieczniejszy przed zajściem w ciążę, należy jej zapewnić opiekę zapewniającą właściwe monitorowanie nowej terapii.

Cukrzyca jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju wad wrodzonych. Przez zajściem w ciążę należy u pacjentki osiągnąć jak najlepszą kontrolę glikemii. Należy też podjąć wszelkie możliwe działania mogące doprowadzić do zmniejszenia zapadalności na cukrzycę w populacji.

Leki przeciwdepresyjne zajmują ważne miejsce w terapii, gdy ciężka choroba zagraża kobiecie i płodowi. W ostatnich latach nastąpił wzrost stosowania leków z grupy SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny). Zauważono istotne różnice między państwami w stosowaniu tych leków. Istnieją dowody na występowanie wad wrodzonych związanych ze stosowaniem leków tej grupy. Należy postawić, na działania mogące zmniejszyć zachorowania na depresję kobiet w wieku rozrodczym i opiekę nad osobami chorymi, które zaszły w ciążę. Konieczne jest przeprowadzenie badań nad wpływem leków przeciwdepresyjnych i samej depresji na płód.

Tak jak w przypadku innych chorób przewlekłych, należy dążyć do osiągnięcia dobrej kontroli astmy przed zajściem w ciążę, ale też w czasie ciąży, by zapobiec pogorszeniu choroby i zmniejszyć ryzyko konieczności stosowania dużych dawek leku w ciąży, zwłaszcza tych, które mogą mieć działanie teratogenne. Profilaktyczne stosowanie wziewnych steroidów wydaje się najlepszy rozwiązaniem w leczeniu astmy w ciąży. Może to uchronić przed koniecznością podawania wziewnie beta-2 agonistów. Z danych zgromadzonych w EUROmediCAT i innych badań wynika, że stosowanie beta-2 agonistów wiąże się z ryzykiem rozszczepiania podniebienia i wytrzewiania. Potrzebne są dalsze badania nad bezpieczeństwem, stosowania w ciąży preparatów złożonych - podawanego wziewnie steroidu w połączeni z beta-2 agonistą.

Potrzebne są badania skutków politerapii.

W przyszłości EUROmediCAT chce badać wpływ na ciążę leków stosowanych w innych chorobach – tarczycy, reumatoidalnego zapalenia stawów, innych chorób o podłoży autoimmunologicznych czy nadciśnienia tętniczego.

Wskazano na metody i narzędzia, którymi można osiągnąć założone cele.

Rejestry wad wrodzonych obejmujące całe populacje są głównym narzędziem i działanie rejestrów powinno być wspierane przez wszystkie państwa członkowskie. Kluczowe jest zbieranie danych dobrej jakości, w tym badań prenatalnych, obserwacji przebiegu ciąży i porodu oraz okresu po porodzie. Rejestry powinny zostać połączone z bazami zbierającymi dane o przepisywanych lekach, a także powinny mieć dostęp do danych medycznych ze szpitali. Obecnie brak takich systemów, które gromadziłyby łącznie wszystkie ważne informacje.

Ośrodki zajmujące się tą tematyką powinny ze sobą współpracować i wymieniać informacje.

Bardzo istotne jest prowadzenie różnorodnych badań obserwacyjnych. Podobne wyniki i wnioski z różnych badań wzmacniają siłę dowodów. Dotychczasowe działania opierające się głównie na monitorowaniu spontanicznym i rejestrach ciążowych prowadzonych przez firmy farmaceutyczne nie zapewniają pozyskania wymaganych informacji o bezpieczeństwie stosowania leków w ciąży.

Rekomenduje się współpracę polegającą na obserwacji kohort kobiet w ciąży z daną chorobą, w kontekście prowadzonej terapii, w tym stosowania nowych leków. Kobiety, które zostałyby objęte takim badaniem powinny uzyskać specjalistyczną opiekę w ramach projektu EUROCAT. Dane z obserwacji powinny zostać połączone z rejestrami wad wrodzonych np. dotyczące chorych na wybrane choroby (cukrzyca, padaczka, reumatoidalne zapalenie stawów). Rejestry EUROCAT powinny ułatwiać obserwację wyników ciąży i dane dotyczące leczonych kobiet z daną chorobę powinny zostać skonfrontowane z danymi dotyczącymi populacji ogólnej.

Dane o przepisywaniu leków gromadzone w bazach medycznych powinny być dostępne dla badaczy i ośrodków nadzoru nad bezpieczeństwem wszystkich państw członkowskich.

Elektroniczne bazy danych o przepisywanych lekach powinny też być brane pod uwagę przy prowadzeniu badań zużycia leków przed, w czasie i po okresie ciąży.

By zwiększyć użyteczność danych gromadzonych w bazach powinno się je połączyć z danymi o wszystkich kobietach w ciąży, w tym o przebiegu i wynikach w ciąży.

Powinno się także brać pod uwagę dane o poronieniach, przerywaniu ciąży, po poznaniu diagnozy o wadach wrodzonych płodu.

Istotne są także dane socjodemograficzne - o wykształceniu, sytuacji materialnej, stylu życia (palenie tytoniu, otyłość, alkohol), stosowaniu kwasu foliowego przed zajściem w ciążę.

Należy zwrócić uwagę na prawidłowe zapisywanie informacji np. podawanie dawkowania leku, podawanie wskazań, uwzględnianie danych z hospitalizacji, w tym o ordynowanych lekach i danych z wypisu ze szpitala, pozyskanie informacji o lekach przepisywanych podczas wizyt w prywatnych gabinetach lekarskich, stosowanie w opisie terminów klasyfikacji ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).

Trzeba pamiętać, że elektroniczne bazy danych o przepisywaniu leków mogą nie obejmować leków dostępnych bez recepty i kupowanych przez Internet. Należałoby stworzyć narzędzia, pozwalające na pozyskanie również takich danych.

Istnieje potrzeba rozwoju specyficznej metodologii wykrywania sygnałów dotyczących leków stosowanych w ciąży.

Tego typu bazy danych byłyby pomocne przy ocenie programów PPP (pregnancy prevention programme, programów edukacyjnych mających na celu zapobieganie zajścia w ciążę podczas stosowania leków o podejrzewanym lub udowodnionym działaniu teratogennym) [2].

EUROmediCAT powstał obok projektu EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies). Działa w oparciu o 15 europejskich rejestrów wad wrodzonych prowadzonych w 13 krajach oraz 7 bazach danych dotyczących przepisywania leków w 5 krajach. Dane z tych baz połączono w celu wykrycia powodu wystąpienia wad. Innym dużym międzynarodowym, prywatno-publicznym projektem dotyczącym stosowania leków w ciąży i okresie karmienia jest ConcePTION, finansowany przez Innovative Medicines Initiative (IMI), skupiający 88 organizacji z 22 krajów. Projekt polega także na stworzeniu banku próbek mleka kobiet leczonych konkretnymi lekami, by można było stwierdzić, które leki przenikają do mleka kobiecego. Celem ConcePTION jest ujednolicenie baz danych i zastosowanie narzędzi przydatnych przy analizie dużych baz, by uzyskać więcej informacji, w jaki sposób leki wpływają na przebieg i wynik ciąży. Projekt działa w oparciu o 5-letni grant, rozpoczął swoje działania w kwietniu 2019 r. [3, 4].

Współpraca między organizacjami powinna doprowadzić do opracowania procedur postępowania - jak korzystać jednocześnie z rejestrów ciążowych, baz danych gromadzących opisy przypadków w celu poznania pełnego profilu bezpieczeństwa leków, w szczególności potencjalnego działania teratogennego. Zdobywanie i aktualizacja wiedzy jest ważna z punktu widzenia interpretacji przypadków. Przy wykrywaniu nowych działań niepożądanych właściwie w żadnym przypadku nie mamy pełnej wiedzy. Odpowiedź na pytanie, czy mamy do czynienia z nowym zagrożeniem czy hipotezą o wykryciu nowego działania niepożądanego jest fałszywa, obarczona jest niepewnością. Wiedząc o tym, przy interpretacji danych musimy zachować roztropność, mając świadomość, że konsekwencją uznania prawdziwości (czy też nie) istnienia związku przyczynowo-skutkowego między podaniem leku, a obserwowaną reakcją jest podjęcie decyzji o ograniczeniu (bądź nie) stosowania leku. Podanie informacji o zagrożeniu, które po czasie okaże się nieprawdą, może wywołać niepokój. Dotyczy to oczywiście wszystkich pacjentów, nie tylko kobiet w ciąży. Jednak w przypadku ciąży podanie do wiadomości, że lek ma właściwości teratogenne może wpłynąć na decyzję o przerwaniu ciąży, a skutków takiego działania nie da się cofnąć, gdy okaże się, że był to „fałszywy alarm". Z drugiej strony trudno zwlekać z podaniem takiej informacji, gdy są przesłanki wskazujące na działanie uszkadzające płód, bo gdy hipoteza jest prawdziwa, to wiedza o tym może zapobiec wielu tragediom, chociażby poprzez stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie stosowania leku lub decyzji o rezygnacji z jego przyjmowania. Nie należy więc zazdrościć ekspertom, którzy podejmują takie decyzje. Nie trzeba chyba uzasadniać, że im więcej informacji zbierzemy, tym mamy większą pewność swoich wniosków z oceny i możemy liczyć, że przekaz jest wiarygodny. Ocena wymaga współpracy ekspertów z różnych dziedzin - klinicystów, genetyków, farmakologów, statystyków, epidemiologów, biologów itd.

Piśmiennictwo:

1. Uppsala Report. October 2019. „Ending the pregnant pause"
2. EUROmediCAT Recommendations: European Pharmacovigilance concerning Safety of Medication Use in Pregnancy. Supplement Article. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2015; 24:3-7
3. cordis.europa.eu/project/id/260598
4. *www.projectsmagazine.eu.com.* Projects. EUROmediCAT Special Edition. Drug safety during pregnancy.

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 Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od października do grudnia 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 October 2019 to December 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 października do grudnia 2019 r.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną metotreksat

Metotreksat dopuszczony jest do obrotu w państwach członkowskich Unii Europejskiej od lat 60-tych XX wieku do stosowania w leczeniu nowotworów, np. ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* – ALL) i chorób o podłożu zapalnym, np. łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna. W każdej grupie wskazań schemat dawkowania metotreksatu jest inny – w leczeniu nowotworów złośliwych stosowane są różne schematy podawania leku, w tym codziennie; w leczeniu chorób zapalnych zaleca się podawanie leku raz w tygodniu. W związku z różnym schematem dawkowania leku i wynikającymi z tego powodu błędami w podawaniu leku – stosowanie produktu codziennie a nie co tydzień w przypadku schorzeń o podłożu zapalnym - odnotowywano ciężkie, czasami śmiertelne przypadki przedawkowania. Pomimo wdrożonych już dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka błędnego stosowania metotreksatu nadal otrzymywano zgłoszenia na ten temat.

W związku z powyższym Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przeprowadził kompleksową ocenę dostępnych danych w celu zidentyfikowania ryzyka błędów w nieumyślnym stosowaniu leku raz na dobę zamiast raz w tygodniu, przyczyn tego ryzyka oraz skuteczności wdrożonych już działań mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka. Co więcej ocena ta dotyczyła zarówno produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metotreksat w postaci doustnej, jak i podawanej pozajelitowo.

Na podstawie przeprowadzonej analizy, PRAC zauważył, że ryzyko błędów w stosowaniu leków zawierających metotreksat może się zdarzyć na każdym etapie procesu leczenia, przyczyny występowania błędów w stosowaniu tych leków są bardzo różne (m. in. brak wyraźnych widocznych ostrzeżeń na opakowaniu informujących o schemacie dawkowania, stosowanie opakowań zbiorczych, brak znajomości i przejrzystości schematu dawkowania raz w tygodniu w niektórych wskazaniach), a przedsięwzięte działania, mające zminimalizować wystąpienie ryzyka, nie spełniają swojej roli w wystarczającym stopniu.

PRAC stwierdził, że konieczne jest wzmocnienie

wdrożonych już działań, których celem jest zapobieganie błędom dawkowania, poprzez dodanie ostrzeżeń w drukach informacyjnych, Charakterystyce Produktów Leczniczych i ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania, a także przypomnień wizualnych na opakowaniach zewnętrznych, pośrednich i bezpośrednich, produktów leczniczych zwierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz w tygodniu, zarówno do stosowania doustnego, jak i pozajelitowego.

Ponadto, zgodnie z opinią PRAC, produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy posiadających specjalistyczną wiedzę i doświadczenie w stosowaniu metotreksatu. W związku z tym, zalecono odpowiednią aktualizację druków informacyjnych dla produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym schematu dawkowania raz w tygodniu. Co więcej, w drukach informacyjnych powinna zostać uwzględniona informacja o konieczności ograniczenia stosowania metotreksatu jedynie do tych pacjentów, którzy są w stanie przestrzegać schematu dawkowania raz w tygodniu. Również informacje o możliwości dzielenia dawki powinny zostać usunięte. PRAC zalecił także zastąpienie blistrami butelek i tub używanych jako opakowania bezpośrednie dla wszystkich preparatów metotreksatu w postaci tabletek.

Konieczne wydaje się być również opracowanie, lub zaktualizowanie, materiałów szkoleniowych dla pracowników ochrony zdrowia w celu poinformowania o możliwości przedawkowania leku ze skutkiem śmiertelnym w wyniku błędu w stosowaniu, zaznaczenia konieczności powiadomienia pacjentów i ich opiekunów o dawkowaniu raz w tygodniu i ustalenia określonego dnia przyjmowania leku. Celem zwiększenia świadomości pacjentów za niezbędne uznano opracowanie karty pacjenta wydawanej z produktem leczniczym. Wszystkie zaproponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka należy uwzględnić w planie zarządzania ryzykiem.

Dodatkowo, zgodnie z ustaleniami PRAC, wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny wprowadzić celowane ankiety kontrolne, aby ułatwić ocenę skuteczności ustalonych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, a także aby zdobyć wiedzę o przyczynach błędów w stosowaniu leku. Uzgodniono także bezpośredni komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego.

W związku z powyższym Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use* - CHMP) uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających metotreksat pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz działań, które opisano powyżej. Dlatego też CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metotreksat (decyzja Komisji Europejskiej z 21 października 2019 r.).

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

Abemacyklib
Alergeny dla celów leczniczych (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus i Dermatophagoides farinae)
Alergeny pyłków roślin ambrozji bylicolistnej (Ambrosia artemisiifolia), podanie podjęzykowe (dla produktów rejestrowanych w procedurze zdecentralizowanej)
Alkohol etylowy/ 2-bifenylol
Alogliptyna
Alogliptyna/ metformina
Alogliptyna/ pioglitazon
Alprazolam
Amifostyna
Amitryptylina/ chlordiazepoksyd
Amlodypina/ atorwastatyna
Anakinra
Apremilast
Aprepitant
Atezolizumab
Awelumab
Belimumab
Benralizumab
Bezlotoksumab
Bortezomib
Bosutynib
Brygatynib
Brynzolamid/ tymolol
Ceftolozan/ tazobaktam
Cetroreliks
Cilostazol
Cyklokrzemian sodowo - cyrkonowy

Cyklosporyna (do stosowania miejscowego)
Cynakalcet
Cytarabina
Dabigatran
Damoktokog alfa pegol
Darunawir/ kobicystat
Darunawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru
Darwadstrocel
Defibrotyd
Deksrazoksan
Dichlorek radu-223
Dinutuksymab beta
Dolutegrawir/ rylpiwiryna
Dorawiryna
Dorawiryna/ lamiwudyna/ dizoproksyl tenofowiru
Dorzolamid/ tymolol
Dupilumab
Efawirenz
Eftrenonakog alfa
Eksenatyd
Eluksadolina
Emicizumab
Empagliflozyna
Empagliflozyna/ metformina
Emtrycytabina
Emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru
Emtrycytabina/ dizoproksyl tenofowiru
Emtrycytabina/ rylpiwiryna/ alafenamid tenofowiru
Enoksaparyna (z wyjątkiem leków biopodobnych)
Enoksaparyna (leki biopodobne)
Febuksostat
Feksynidazol
Fenofibrat/ prawastatyna
Florbetapir (18F)
Fosaprepitant
Furoinian flutykazonu/ umeklidyniowy bromek/ wilanterol
Gabapentyna
Germanu chlorek (^{68}Ge)/ galu (^{68}Ga) chlorek
Gemtuzumab ozogamycyny
Glikopyronium (dla produktów rejestrowanych centralnie), (wskazanie w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku)
Glikopyronium/ fumaran formoterolu
Glipizyd
Guanfacyna
Histamina (wskazanie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej)
Hydrochlorotiazyd/ telmisartan
Hydroksyetyloskrobia
Iksekizumab
Insulina glulizynowa
Interferon gamma
Irynotekan liposomowy
Iwermektyna (podanie miejscowe)
Iwermektyna (podanie systemowe)
Izawukonazol
Kangrelor
Kaplacyzumab
Kariprazyna
Karteolol
Karwedylol/ iwabradyna
Kompleks koordynacyjny cytrynianu żelaza
Kwas chenodeoksycholowy
Kwas deoksycholowy
Lapatynib
Letermowir
Lidokaina/ prylokaina (dla produktów rejestrowanych centralnie)
Ludzki X czynnik krzepnięcia krwi
Lumakaftor/ iwakaftor
Lusutrombopag
Mannitol (wskazanie w leczeniu mukowiscydozy)
Mesterolon
Meropenem/ waborbaktam
Metylonaltrekson bromku
Midostauryna
Mogamolizumab
Mykofenolan mofetylu (kwas mykofenolowy)
Nefopam
Nikorandil
Niraparyb
Oktenidyny dichlorowodorek/ 2-propanol/ 1-propanol
Orlistat
Padeliporfin
Parathormon
Patiromer
Piksantron
Prasteron (globulka, podanie dopochwowe)
Propranolol (dla produktów rejestrowanych centralnie)
Ramucyrumab
Regadenoson
Rolapitant
Rurioktokog alfa pegol
Rybocyklib
Siltuksymab
Skoniugowane estrogeny/ bazedoksyfen
Sunitynib
Susoktokog alfa
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b (skoniugowana), adsorbowana
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, z adiuwantem
Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek

Szczepionka przeciw grypie, czterowalentna (rozszczepiony wirion), inaktywowana (za wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1), (rozszczepiony wirion), inaktywowana, z adiuwantem
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1), (żywa atenuowana, do nosa)
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw ospie wietrznej (żywa, atenuowana)
Szczepionka przeciw malarii wywoływanej przez Plasmodium falciparum oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rekombinowana), z adiuwantem
Szczepionka przeciw półpaścowi (herpes zoster), (rekombinowana), z adiuwantem
Szczepionka przeciw półpaścowi (herpes zoster), (żywa)
Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y (skoniugowana z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym)
Tafamidis
Takrolimus (podanie miejscowe)
Telmisartan
Temoporfin
Tilmanocept
Tocilizumab
Tolwaptan (wskazanie w leczeniu autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielatowego nerek)
Tolwaptan (wskazanie w leczeniu hiponatremii wtórnej do zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH))
Trandolapril
Trawoprost
Triamcynolon (iniekcje doszklistkowe)
Trientyna
Triflurydyna/ typiracyl
Tyldrakizumab
Wandetanib
Wedolizumab
Welmanaza alfa
Westronidaza alfa
Zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (z aktywnością omijającą inhibitor)
Zonisamid

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 października do grudnia 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.

Aksykabtagen cyloleucel (PSUSA/00010703/201904)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Yescarta**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną aksykabtagen cyloleucel, stosowanego w leczeniu dwóch rodzajów nowotworów krwi: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta: obrzęk rdzenia kręgowego, zapalenie rdzenia kręgowego i porażenie czterokończynowe oraz z częstością występowania określaną jako częsta: dysfagia.

Apiksaban (PSUSA/00000226/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eliquis**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną apiksaban, stosowanego w zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u osób dorosłych, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, a także w zapobieganiu udarowi i zakrzepom krwi w innych organach u osób dorosłych z migotaniem przedsionków. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania flukonazolu do listy inhibitorów, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp.

Cerliponaza alfa (PSUSA/00010596/201904)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Brineura**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną cerliponazę alfa, stosowanego w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania reakcji anafilaktycznej jako działania niepożądanego.

Degareliks (PSUSA/00000944/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Firmagon**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną degareliks, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego rabdomiolizy z częstością występowania określaną jako rzadka.

Deksmedetomidyna (PSUSA/00000998/201903), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dexdor**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deksmedetomidynę oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksmedetomidynę, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych do sedacji (uspokojenia lub wywołania senności) pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zmiany istniejącego ostrzeżenia o wpływie na układ krążenia oraz dodania na listę działań niepożądanych bloku przedsionkowo-komorowego wyższego stopnia i zatrzymania akcji serca.

Dizoproksyl tenofowiru (PSUSA/00002892/201903), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Viread, Tenofovir disoproxil Zentiva, Tenofovir disoproxil Mylan**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną dizoproksyl tenofowiru oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dizoproksyl tenofowiru, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) oraz w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus* – HBV). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu usunięcia opisu ostrzeżenia dotyczącego jednoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i didanozyny. Ponadto, zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu zmiany umiejscowienia opisu interakcji między dizoproksylem tenofowiru i didanozyną, a także aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania wyników badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru w profilaktyce przeniesienia HBV na dziecko przez matkę oraz aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania opisu przypadków kwasicy mlekowej zgłaszanych po zastosowaniu dizoprksylu tenofowiru i usunięcia ostrzeżenia odnośnie jednoczesnego stosowania dizoproksylu tenofowiru i didanozyny.

Durwalumab (PSUSA/00010723/201904)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imfinzi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną durwalumab, stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania pemfigoidu jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Erenumab (PSUSA/00010699/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aimovig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną erenumab, stosowanego w profilaktyce migreny u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego jako działań niepożądanych oraz dodania ostrzeżenia o reakcjach nadwrażliwości.

Fingolimod (PSUSA/00001393/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Gilenya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fingolimod, stosowanego w leczeniu osób z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis* – MS) o bardzo dużej aktywności. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat chłoniaka i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML). Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej z nieznaną częstością występowania oraz zmniejszenia masy ciała z częstością występowania określaną jako częsta.

Fumaran dimetylu (wskazanie w leczeniu stwardnienia rozsianego), (PSUSA/00010143/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecfidera,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fumaran dimetylu, stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego

(ang. *multiple sclerosis* – MS). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego zespołu Fanconiego.

Galcanezumab (PSUSA/00010733/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Emgality,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną galcanezumab, stosowanego w zapobieganiu migrenie u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działań niepożądanych anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego (oba z częstością występowania określaną jako rzadka) oraz wysypki (z częstością występowania określaną jako częsta). Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o zgłaszanych poważnych reakcjach nadwrażliwości, w tym anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki.

Insulina glargine (PSUSA/00001751/201904)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lantus, Toujeo, Abasaglar, Semglee,** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną insulinę glargine, stosowanych w leczeniu cukrzycy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania amyloidozy skórnej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Insulina glargine/ liksysenatyd (PSUSA/00010577/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Suliqua**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne insulinę glargine i liksysenatyd, stosowanego w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.8 i 4.2 ChPL w celu dodania amyloidozy skórnej do wykazu działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania, dodania odpowiedniego szczegółowego opisu oraz zmiany instrukcji sposobu podawania leku. Ponadto zaleca się dodanie w punkcie 4.8 ChPL jako działania niepożądanego lipodystrofii.

Ipilimumab (PSUSA/00009200/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Yervoy,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ipilimumab, stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego i zaawansowanej postaci czerniaka. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uwzględnienia przemijającej utraty widzenia jako potencjalnej konsekwencji zapalenia oka związanym z ipilimumabem. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania jako działania niepożądanego surowiczego odwarstwienia siatkówki z częstością występowania określaną jako rzadka.

Kanagliflozyna, kanagliflozyna/ metformina (PSUSA/00010077/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Invokana, Vokanamet**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających odpowiednio jako substancję czynną kanagliflozynę i połączenie substancji czynnych kanagliflozynę i metforminę, stosowanych w celu wyrównania poziomu glukozy we krwi u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego nadwrażliwości na światło z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany kategorii klasyfikacji układów i narządów (ang. *System organ class* - SOC) dla działania niepożądanego - zakażenia dróg moczowych na „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze".

Kwas cholowy (PSUSA/00010182/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kolbam,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kwas cholowy, stosowanego w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej, niedoborem racemazy 2-(lub α-) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7α-hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku hepatotoksyczności w związku ze stosowaniem kwasu cholowego oraz informacji na temat konieczności ścisłego monitorowania i zasad przerwania leczenia u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby związanymi z chorobą pierwotną.

Mifamurtyd (PSUSA/00002059/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mepact,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną mifamurtyd, stosowanego w leczeniu kostniakomięsaków bez przerzutów o znacznym stopniu zaawansowania. Zmiana

dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania wysięku osierdziowego jako działania niepożądanego w kategorii „Zaburzenia serca" z nieznaną częstością występowania.

Naldemedyna (PSUSA/00010753/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Rizmoic,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naldemedynę, stosowanego w leczeniu zaparcia spowodowanego przez leki przeciwbólowe zawierające opioidy u pacjentów wcześniej leczonych środkami przeczyszczającymi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uwzględnienia informacji dotyczących zgłaszania przypadków perforacji przewodu pokarmowego, w tym również przypadków prowadzących do zgonu, gdy naldemedyna była stosowana u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Naldemedyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzewaną niedrożnością przewodu pokarmowego bądź u pacjentów narażonych na podwyższone ryzyko nawrotowej niedrożności ze względu na możliwość wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania perforacji przewodu pokarmowego jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Okrelizumab (PSUSA/00010662/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ocrevus,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną okrelizumab, stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia o ryzyku reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus* – HBV).

Olanzapina (PSUSA/00010540/201903), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Zyprexa, Zyprexa Velotab, Zalasta, Zypadhera, Olazax Disperzi**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną olanzapinę oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną olanzapinę, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu schizofrenii oraz umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nadmiernego wydzielania śliny jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Orytawancyna (PSUSA/00010368/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Orbactiv,** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną orytawancynę, stosowanego w leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząsu anafilaktycznego, a także dodania jako możliwego działania niepożądanego reakcji anafilaktycznej z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta oraz wstrząsu anafilaktycznego z nieznaną częstością występowania.

Pramipeksol (PSUSA/00002491/201904), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Sifrol, Mirapexin**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną pramipeksol oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pramipeksol, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu objawów choroby Parkinsona oraz zespołu niespokojnych nóg. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o czynnikach ryzyka zespołu z odstawienia agonisty dopaminy (ang. *Dopamine agonist withdrawal syndrome* - DAWS) oraz punktu 4.2 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o DAWS przy przerwaniu terapii lub zmniejszaniu dawki pramipeksolu.

Wardenafil (PSUSA/00003098/201903), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Vivanza, Levitra**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną wardenafil oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną wardenafil, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji (zwanych czasem impotencją) u dorosłych mężczyzn. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu usunięcia opisu dotyczącego zaburzeń naczyniowych oraz włączenia danych dotyczących bezpieczeństwa do tabelarycznej listy działań

niepożądanych. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego zaburzeń naczyniowych.

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 października do grudnia 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 ograniczeniaw stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedleniew charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Dorzolamid (PSUSA/00003168/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dorzolamid, stosowanych w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem ocznym, jaskrą z otwartym kątem przesączania, jaskrą w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji i innymi wtórnymi przypadkami jaskry z otwartym kątem przesączania. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania kołatania serca (palpitacji) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Erytromycyna (PSUSA/00001257/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną erytromycynę, stosowanych w leczeniu trądziku pospolitego, zwłaszcza postaci zapalnych z obecnością grudek i krostek oraz, jako maści do oczu, w leczeniu powierzchownych zakażeń oka i zapalenia gałki ocznej u noworodków. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu odzwierciedlenia informacji, że erytromycyny nie należy podawać pacjentom z wydłużonym odstępem QT lub częstoskurczem komorowym w wywiadzie, a także nie należy jej podawać pacjentom z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej ze względu na ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania informacji na temat zwiększonego krótkoterminowego zagrożenia wystąpienia niekorzystnych wyników sercowo-naczyniowych. Rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zależności pomiędzy wzrostem ryzyka rozwoju wrodzonego przerostowego zwężenia odźwiernika (ang. *Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis* – IHPS) u niemowląt po ekspozycji na działanie erytromycyny, punktu 4.5 ChPL, aby uwzględnić interakcję między erytromycyną a rywaroksabanem i punktu 4.8 ChPL w celu dodania migotania komór i zatrzymania akcji serca jako działań niepożądanych o nieznanej częstości występowania.

Ezetymib/ simwastatyna
(PSUSA/00001347/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne ezetymib i simwastatynę, stosowanych w celu zapobiegania wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, a także stosowanych jako terapia wspomagająca przy hipercholesterolemii i homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych: z częstością występowania określaną jako rzadka - niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia; z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka – polekowe zmiany liszajowate, zerwanie mięśni, ginekomastia.

Etynyloestradiol/ lewonorgestrel
(PSUSA/00001309/201904)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne etynyloestradiol i lewonorgestrel, stosowanych w celu zapobiegania ciąży. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o obrzęku naczynioruchowym. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.3, 4.4 i 4.5 ChPL w celu uzupełnienia informacji na temat przeciwwskazania dotyczącego jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C z etynyloestradiolem.

Izotretynoina (postacie doustne) (PSUSA/00010488/201905)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną izotretynoinę, stosowanych w leczeniu ciężkich postaci trądziku (trądzik guzkowy lub skupiony, trądzik, który może powodować trwałe bliznowacenie). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania suchości pochwy i sromu jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Kabergolina (PSUSA/00000477/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kabergolinę, stosowanych w celu zmniejszenia wydzielania prolaktyny, a także stosowanych w chorobie Parkinsona. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o poważnych zdarzeniach sercowo-naczyniowych, neurologicznych i psychiatrycznych.

Kwas acetylosalicylowy (PSUSA/00000039/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas acetylosalicylowy, stosowanych w leczeniu bólu i stanów gorączkowych, a także w stanach wymagających działania antyagregacyjnego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji pomiędzy niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego a metamizolem, co ma negatywny wpływ na skuteczność działania antyagregacyjnego kwasu acetylosalicylowego.

Lewotyroksyna (PSUSA/00001860/201901)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewotyroksynę, stosowanych w leczeniu niedoczynności tarczycy oraz innych chorób tarczycy, raka tarczycy, profilaktyce nawrotu wola, a także w diagnostyce nadczynności tarczycy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zapaści krążeniowej u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała.

Lisdeksamfetamina (PSUSA/00010289/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lisdeksamfetaminę, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attension-deficit hyperactive disorder* – ADHD). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu przedstawienia aktualnych informacji na temat stosowania lisdeksamfetaminy, amfetaminy i dekstroamfetaminy w okresie ciąży.

Rokuronium (PSUSA/00002656/201902)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną rokuronium, stosowanych w znieczuleniu ogólnym w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas rutynowego i szybkiego wprowadzania do znieczulenia ogólnego oraz w celu wywołania zwiotczenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych, a także jako lek uzupełniający stosowany na OIOM w celu ułatwienia intubacji i wentylacji mechanicznej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zespołu Kounisa jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Sulfametrol/ trimetoprim, sulfadiazyna/ trimetoprim, sulfametoksazol/ trimetoprim (kotrimoksazol) (PSUSA/00010593/201903)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne połączenie trimetoprimu i sulfametrolu, sulfadiazyny lub sulfametoksazolu, stosowanych w następujących wskazaniach: zakażenia układu moczowego, infekcje dróg oddechowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia przewodu pokarmowego, leczenie nokardiozy, toksoplazmozy, brucelozy i melioidozy, inne infekcje bakteryjne wywołane przez drobnoustroje wrażliwe. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania Zespołu Sweeta (ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

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

Zevtera – sól sodowa medokarilu ceftobiprolu (SE/H/1837)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Zevtera (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) zawierającego jako substancję czynną sól sodową medokarilu ceftobiprolu i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 20 października 2017 r. do 19 października 2018 r. Produkt leczniczy Zevtera wskazany jest w leczeniu za-

każeń u osób dorosłych: szpitalne zapalenie płuc (ang. *hospital-acquired pneumonia* – HAP), z wyjątkiem respiratorowego zapalenia płuc (ang. *ventilator-associated pneumonia* – VAP) oraz pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. *community-acquired penumonia* – CAP).

W okresie sprawozdawczym zidentyfikowano jeden sygnał: potencjalne zwiększenie częstotliwości drgawek, który został odrzucony i zamknięty we wrześniu 2018 roku. Uznano, że adekwatne informacje zostały zawarte już w odpowiednich sekcjach ChPL i dlatego nie ma potrzeby zmiany treści ChPL. W okresie sprawozdawczym wszczęto także procedurę przedłużenia okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (UK/H/5304/001/R/001) i niedługo po upływie daty zbierania danych do opracowania dokumentu (DLP) przedłużenie to zostało udzielone na czas nieokreślony.

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w trakcie okresu sprawozdawczego były zgodne z oczekiwaniami, a ryzyko związane z ceftobiprolem nie zmieniło się. Biorąc pod uwagę, że nie odnotowano sygnałów dotyczących bezpieczeństwa i że profil bezpieczeństwa jest dobrze ugruntowany sugeruje się zmianę okresu opracowywania i przedstawiania PSUR w cyklu 3-letnim.

W świetle przedstawionych informacji uznano, że brak jest nowych znaczących informacji wpływających na profil bezpieczeństwa oraz że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Zevtera pozostaje niezmieniony.

Cyklopiroks z olaminą (dotyczy wszystkich postaci z wyjątkiem szamponu), (IT/H/PSUR/0026/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych, z wyjątkiem szamponów, zawierających jako substancję czynną cyklopiroks z olaminą oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 1 października 2007 r. do 30 września 2010 r. Cyklopiroks jest substancją przeciwgrzybiczą o szerokim zakresie działania, który okazał się skuteczny przeciwko dermatofitom, drożdżakom, pleśniom i aktynomiocytom, a także niektórym bakteriom Gram dodatnim i Gram ujemnym.

Analizowane dane nie wykazały żadnych nowych sygnałów, które mogłby zmienić stosunek korzyści do ryzyka omawianych produktów leczniczych. W związku z tym profil bezpieczeństwa tych leków pozostaje niezmieniony.

Jednakże na początku okresu sprawozdawczego wszystkie preparaty, z wyjątkiem roztworu do stosowania miejscowego tworzącego film (lakier do paznokci), zawierały w punkcie 4.6 ChPL ostrzeżenie dotyczące nie stosowania leku w ciąży lub stosowania go pod ścisłą kontrolą lekarską. W kwietniu 2010 r. ostrzeżenie to zostało zmienione na: 'produkty w postaci proszku na skórę zawierające 1% cyklopiroksu mogą być stosowane w okresie ciąży i karmienia piersią'. Ze względu na zgłoszone przypadki, przypisanie cyklopiroksu przez FDA do kategorii B, brak odpowiednich badań dotyczących stosowania cyklopiroksu u kobiet w ciąży oraz jego długiego wpływu na rozwój dziecka urodzonego przez kobietę stosującą w ciąży lek, wymaga się, by nowe przypadki ciąż podczas stosowania produktów leczniczych zawierających cyklopiroks były ściśle monitorowane. Ze względu na brak danych odnośnie przenikania cyklopiroksu do mleka matki, kobiety karmiące piersią powinny stosować jedynie cyklopiroks w postaci lakieru do paznokci.

Ponadto, przeprowadzono analizę przypadków zgłoszonych do bazy EudraVigilance w okresie od 1 września 2010 r. do 1 września 2019 r. i stwierdzono, że liczba działań niepożądanych po wprowadzeniu produktów do obrotu znacznie wzrosła. Odnotowano również kilka przypadków błędnego wydania leków, nieprawidłowego sposobu podania leków, stosowania poza wskazaniami czy też nie w pełni skutecznego działania leku. Dlatego podmioty odpowiedzialne proszone są o szczegółowe monitorowanie działań niepożądanych w zakresie urazów, zatruć i powikłań procedury medycznej.

Podsumowując, w świetle przedstawionych danych uznano, że brak nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa cyklopiroksu z olaminą oraz że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cyklopiroks z olaminą (za wyjątkiem szamponu) pozostaje niezmieniony.

Gaviscon Advance – alginian sodu, wodorowęglan potasu (IE/H/0738/001-4)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych Gaviscon Advance (zawiesina doustna, tabletka do rozgryzania i żucia) zawierających jako substancje czynne alginian sodu i wodorowęglan potasu i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 1 lutego 2016 r. do 31 stycznia 2019 r. Alginian sodu i wodorowęglan potasu w połączeniu stosowane są w leczeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego, takich jak regurgitacja, zgaga i niestrawność.

W trakcie oceny informacji zawartych w raportach PSUR uwzględniono następujące kwestie: biegunka, nudności i wymioty. Ustalono, że wymagane jest dodanie ww. działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL jako działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta, a także przyporządkowanie do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych wg klasyfikacji SOC.

W świetle przedstawionych informacji w okresie sprawozdawczym uznano, że brak jest nowych znaczących wyników wpływających na profil bezpieczeństwa alginianu sodu i wodorowęglanu potasu oraz że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmieniony.

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
2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_document-psusa?sort=field_ema_public_date&order=desc
3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/ema_group_types/ema_document-psusa?sort=field_ema_public_date&order=desc
4. http://www.hma.eu/350.html
5. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm

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

Aleksandra Sobczak

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

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie:
W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w okresie od października do grudnia 2019 r.

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

Summary:
In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from October 2019 to December 2019.

KZalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 30 września – 3 października 2019 r.

Durwalumab – miastenia (EPITT nr 19451)

Zmiany nastąpiły w punktach 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczą dodania informacji o nowym działaniu niepożądanym miastenii.

Lit – polekowa reakcja lichenoidalna (EPITT nr 19389)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL uaktualniono o nowe działanie niepożądane: polekowa reakcja lichenoidalna z nieznaną częstością występowania.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 28-31 października 2019 r.

Sacharoza żelaza; karboksymaltoza żelaza; dekstran żelaza; glukonian sodowo-żelazowy – skurcz tętnicy wieńcowej (EPITT nr 19408)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania informacji na temat reakcji nadwrażliwości, w wyniku których rozwinął się zespół Kounisa (skurcz tętnicy wieńcowej w wyniku ostrej reakcji alergicznej, mogący prowadzić do zawału mięśnia sercowego) z nieznaną częstością występowania.

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*

Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

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

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

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

Na stronie internetowej Urzędu *http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze-%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0* 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_wypełniania_formularzy_NDL.pdf znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz.

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

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

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

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

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