

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 2/2019

Szanowni Państwo,

Oddajemy do rąk czytelników kolejny numer Biuletynu.

Znajdziecie w nim Państwo aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.

W Biuletynie zamieściliśmy również tekst dotyczący planu zarządzania ryzykiem. Jest to jeden z kluczowych dokumentów przygotowywanych przez podmiot odpowiedzialny dla każdego leku. Podlega on modyfikacjom w miarę napływania nowych danych. Ważnym wyborem, którego musi dokonać autor planu jest określenie istotnych ryzyk towarzyszących terapii. Pomimo wskazówek jak podchodzić do tego

zagadnienia, jest to w pewnej mierze wybór subiektywny, zależący od wiedzy, doświadczenia i intuicji osoby tworzącej dokument.

Zdefiniowanie ryzyk już poznanych, ryzyk potencjalnych, a także zagadnień wymagających dalszych badań pozwalających na uzupełnienie wiedzy o leku rzutuje na ocenę wartości leku - gdy konfrontujemy ze sobą wszystkie korzyści i zagrożenia związane z terapią.

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

Liczymy na Państwa zainteresowanie proponowaną tematyką, rzadko obecną w innych czasopismach branżowych.

Prezes Urzędu



dr Grzegorz Cessak

Plan zarządzania ryzykiem

Risk Management Plan

dr Agata Maciejczyk, Katarzyna Ziółkowska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: plan zarządzania ryzykiem

Streszczenie

Artykuł opisuje trudności związane z przygotowaniem i oceną planu zarządzania ryzykiem.

Key words: creation and evaluation of RMP

Summary

This article describes difficulties in creation and evaluation of RMP.

Wprowadzenie

Nieodłącznym elementem oceny wartości leku jest analiza zagrożeń, jakie niesie ze sobą jego stosowanie.

Dlatego też podstawowym wymaganym dokumentem, przygotowywanym przez firmy farmaceutyczne w przypadku ubiegania się o rejestrację leku, jest **plan zarządzania ryzykiem** (*Risk Management Plan - RMP*), którego celem jest udokumentowanie systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego.

Opracowanie RMP wymusza popatrzenie na ryzyko na wczesnym etapie obecności produktu w lecznictwie, chociaż wiadomo, że wiedza zdobyta w czasie badań klinicznych musi zostać zweryfikowana w codziennej praktyce. Nie jest to proste. Konieczne jest przemyślenie wszystkich możliwych aspektów związanych z bezpieczeństwem, włączając w to etap tworzenia leku - i to nie tylko biorąc pod uwagę jego właściwości farmakologiczne - ale też zastanowienie się, czy sama postać farmaceutyczna, rodzaj opakowania, a nawet zaproponowana nazwa produktu nie niesie zagrożeń.

RMP jest dokumentem naukowym, skierowanym na przyszłe działania. Jego celem jest opisanie znanych zagadnień dotyczących profilu bezpieczeństwa leku, ale przede wszystkim zdefiniowanie obszarów niewiedzy i zaproponowanie narzędzi pozwalających na zebranie dalszych informacji. By objąć wszystkie problemy opracowanie musi uwzględniać dane przedkliniczne, kliniczne i z okresu po rejestracji leku. RMP jest dokumentem podlegającym zmianom.

Poznanie ważnych nowych faktów wymaga przygotowania zmodyfikowanego RMP. Nie ma zatem narzuconego cyklu składania jego nowych wersji.

Forma dokumentu RMP

Natomiast jeżeli chodzi o formę dokumentu, to jego schemat jest sztywny, opisany w wytycznych i przepisach prawnych. RMP składa się z siedmiu zasadniczych części. Są to:

- Opis produktu,
- Specyfikacja bezpieczeństwa,
- Plan monitorowania bezpieczeństwa,
- Plany badań porejestracyjnych dotyczących skuteczności,
- Narzędzia minimalizacji ryzyka (włączając w to ocenę efektywności działań),
- Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem,
- Załączniki.

Każda z wymienionych części ma swoje znaczenie, jednakże biorąc pod uwagę cel przygotowania RMP najistotniejsze wydają się trzy części tego dokumentu tj.: specyfikacja bezpieczeństwa (część II), plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (część III), plan minimalizacji ryzyka (część V).

Specyfikacja bezpieczeństwa (część II)

Jedna z części RMP - „Specyfikacja bezpieczeństwa” ma dodatkowo strukturę modułową, która uwzględnia:

- Rozpowszechnienie choroby, populację docelową;
- Dane niekliniczne;
- Ekspozycję z badań klinicznych;
- Populacje, których nie objęły badania kliniczne;
- Dane porejestracyjne;
- Dodatkowe dane wymagane w EU;
- Zidentyfikowane i potencjalne ryzyka;
- Podsumowanie danych o zagrożeniach.

Zawartość i sposób opisu zagadnień, na które składa się RMP jest bardzo dokładnie opisana w wytycznych GVP. Trudność merytorycznego przygotowania dokumentu i kontrowersje budzi określenie poszczególnych ryzyk i w tym zakresie zachodzą zmiany w podejściu do ich wyboru.

Początkowo RMP stanowiło kompendium wiedzy o wszystkich ryzykach, także tych mało znaczących. Obecnie odchodzi się od zapisywania wszystkich zidentyfikowanych ryzyk- wymienionych w drukach informacyjnych (w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta). Kluczowy wydaje się termin „*istotne ryzyka*”, czyli te mające duże znaczenie kliniczne, często wymagające wdrożenia środków ich minimalizacji.

Przy klasyfikacji ryzyka na zidentyfikowane czy potencjalne liczy się też siła dowodów wskazujących na związek przyczynowy między lekiem a reakcją. W przypadku ryzyk zidentyfikowanych muszą istnieć wystarczające dowody na potwierdzenie istnienia tego związku.

Część obserwowanych klinicznie objawów znajduje *potwierdzenie w badaniach laboratoryjnych* np.: skłonność do infekcji spowodowana neutropenią, arytmia, będąca wynikiem wydłużenia odstępu QT, co można zweryfikować patrząc na wykres EKG, czy migotanie komór jako konsekwencja hipokaliemii.

Jeżeli chodzi o *potencjalne ryzyko*, to w RMP należy opisać te zagrożenia, które powodują reakcje widoczne klinicznie. Tak jak w przypadku omówionej uprzednio kategorii musi istnieć podstawa naukowa, w oparciu o którą można wysunąć podejrzenie istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją, choć nie są to dowody na tyle silne by mieć pewność o zachodzeniu tej zależności. Przykładem może być ryzyko, które udowodniono dla danej klasy leków. Można wówczas przypuszczać, że będzie nim obarczony nowy lek tej klasy, dodatkowo potwierdzają to wyniki badań nieklinicznych ale nie zaobserwowano tej zależności w czasie badań klinicznych. Brak pewności istnienia danego związku

przyczynowo-skutkowego może wynikać z niedostatecznej liczby zidentyfikowanych przypadków.

W wielu przypadkach od interpretacji osoby oceniającej dane ryzyko zależy, czy uzna się je za ważne, istotne medycznie, warte uwzględnienia w RMP. W wytycznych można znaleźć *przykłady reakcji, które nie wymagają wymienienia w dokumencie*: przejściowe łysienie, rumień ze świądem i przejściowe obniżenie płodności w przypadku leku onkologicznego ratującego życie, ryzyko nieodwracalnego zmniejszenia płodności związane z przyjmowaniem leku przez pacjentów powyżej 60 roku życia, dobrze znane ryzyko, nie wymagające podejmowania dodatkowych kroków w celu jego minimalizacji - np. wstrząs anafilaktyczny, o którym wiedzą lekarze i co do którego opracowano odpowiednie procedury wskazujące jakie kroki podjąć gdy reakcja wystąpi [1].

Ocena istotności ryzyka opiera się w dużej mierze na odpowiedzi, w jak dużym stopniu dany objaw wpływa na jakość życia pacjenta. Decyduje o tym m.in. nasilenie/intensywność objawów. Na przykład za istotne ryzyko uznaje się sytuację, gdy dana reakcja występuje w dużym nasileniu i z dużą częstotliwością.

Jako powody pominięcia zidentyfikowanych lub potencjalnych ryzyk wymienia się następujące sytuacje:

- reakcja ma minimalny wpływ na stan kliniczny pacjenta,
- reakcja jest ciężka, wpływa na stan pacjenta, ale występuje rzadko i jest do zaakceptowania w świetle ciężkości choroby, na którą podaje się lek,
- reakcja jest znana, nie wymagająca dalszego opisywania, działania z nią związane należą do zwykłej praktyki klinicznej,
- reakcja jest znana, ale nie ma wpływu na zmianę stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku,
- reakcja z innych powodów została uznana za mało istotną.

Podsumowując istotne ryzyka zamieszczane w RMP to ryzyka potwierdzone, dobrze scharakteryzowane, mające wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego lub takie, które wymagają dalszego potwierdzenia tego wpływu. Tego typu ryzyka wymagają zwykle pozarutynowych działań związanych z nadzorem.

Przytaczane przykłady to m.in. sytuacje:

- jeżeli w badaniu klinicznym porównuje się nowy lek z lekiem referencyjnym i konkretne działanie niepożądane leku (ndl), uznane za ważne zidentyfikowane ryzyko występuje z tą samą lub większą

częstością w przypadku nowego leku badanego, można przypuszczać, że ta reakcja będzie postrzegana jako istotne ryzyko także dla nowego leku;

- jeżeli w odniesieniu do leku stosowanego od lat stwierdzi się, że powoduje on uszkodzenie wątroby i stosowne zapisy o konieczności regularnego przeprowadzania badań czynności wątroby znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego, to hepatotoksyczność zostanie zakwalifikowana do istotnych zidentyfikowanych ryzyk;
- jeżeli w badaniach klinicznych nowego leku dostępnego, pierwszego w swojej klasie, zaobserwowano ciężką neutropenię (≥ 3 stopnia) i infekcje prowadzące do zgonu, a w konsekwencji zaleci się regularne badanie krwi jako sposobu na ograniczenie ryzyka, to w przypadku leku, który będzie stosowany w leczeniu otwartym nie można mieć pewności, że zalecenia te okażą się skuteczne. Wówczas „ciężkie infekcje” powinny zostać uznane za istotne zidentyfikowane ryzyko;
- jeżeli w trakcie badań klinicznych stwierdzono związane z lekiem zagrażające życiu zaburzenia kardiologiczne i by ocenić częstość występowania reakcji zalecono rejestrowane badanie dotyczące bezpieczeństwa, to zaburzenia kardiologiczne należy zakwalifikować do ciężkich zidentyfikowanych ryzyk;
- jeżeli w czasie badania klinicznego stwierdzono występowanie ciężkiego ndl (np. zespołu Stevens-Johnsona) i częstość występowania tego powikłania pozwoliła na uznanie przewagi korzyści z leczenia nad ryzykiem oraz oceniono, że reakcja ta będzie wykrywana przez lekarzy w czasie codziennej praktyki klinicznej, to dopiero w sytuacji gdy okaże się, że częstość ta jest większa niż zakładano, należy wpisać zespół Stevens-Johnsona na listę istotnych zidentyfikowanych ryzyk i zalecić pozarutynowe działania minimalizacji ryzyka.

Do istotnych potencjalnych ryzyk można zaliczyć sytuacje gdy:

- wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym dla innego leku tej samej klasy, opisanym w informacji o leku, ale w badaniach klinicznych nie obserwowano zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, wówczas torsade de pointes należy uznać za potencjalne istotne ryzyko;
- jeżeli neutropenia jest znanym działaniem niepożądanym, wówczas ciężkie infekcje należy zaliczyć do potencjalnych istotnych ryzyk, chociaż nie zebrano wystarczających dowodów o przypadkach zakażeń będących następstwem neutropenii wywołanej przez lek.

- jeżeli istnieje duże ryzyko stosowania danego leku poza wskazaniami i z takim zastosowaniem wiąże się zagrożenie, to należy uznać to za potencjalne istotne ryzyko. Należy wówczas określić bliżej, o jakie zastosowanie chodzi np. podanie leku pacjentom z grupy lekowej, dla której lek nie jest przeznaczony, stosowanie leku dłużej niż jest to wskazane, ryzyko popełnienia błędu w podaniu leku itd.;
- jeżeli udowodniono skuteczność leku tylko w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów, a istnieje duże prawdopodobieństwo, że lek będzie podawany dzieciom (np. bardzo niewielka populacja dzieci wymaga takiego leczenia, a nie ma alternatywy terapeutycznej) trzeba uznać takie zastosowanie jako istotne ryzyko, ponieważ brak jest dowodów z badań klinicznych na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci. Środkiem minimalizacji ryzyka w takiej sytuacji byłoby przeprowadzenie badań rejestrowanych z udziałem dzieci i zebranie brakujących danych;
- jeżeli z badań na zwierzętach uzyskano dane o rakotwórczym działaniu leku, przy czym nie obserwowano nowotworów u ludzi, a patrząc na mechanizm działania substancji czynnej można spodziewać się, że stosowanie leku może prowadzić do rozwoju nowotworu, to nowotworzenie należy wpisać jako potencjalne istotne ryzyko;
- jeżeli na podstawie własności farmakologicznych leku można zakładać, że ma on potencjał uzależniający, oraz że nadużywanie leku może prowadzić do jego przedawkowania i ciężkich ndl, a nawet może zakończyć się zgonem, to ryzyko nadużywania i uzależnienia należy uznać za potencjalne istotne ryzyko.

Odrębna grupa ryzyk związana jest z brakującymi informacjami

Na potrzeby RMP trzeba zdefiniować, jakie są luki w wiedzy o leku w aspekcie bezpieczeństwa jego podawania, biorąc pod uwagę jego konkretne zastosowania w zaaprobowanych wskazaniach, wskazując na sytuacje, w których można spodziewać się różnic w już poznanym profilu bezpieczeństwa.

Należy zaznaczyć, że podanie leku pacjentom z podgrup, których nie obejmowały badania kliniczne, a więc brak danych z tym związanych, nie musi od razu oznaczać problemów z bezpieczeństwem. Może się jednak zdarzyć, że z przesłanek naukowych wynika, iż trzeba spodziewać się różnic w reakcji na lek

u niektórych subpopulacji np.:

- Pacjenci z zaawansowaną niewydolnością nerek nie uczestniczyli w przedrejestracyjnym badaniu klinicznym, ale lek nie jest przeciwwskazany dla tej grupy pacjentów. Jeżeli mechanizm działania leku, w tym jego profil farmakokinetyczny wskazuje na możliwość różnic w odniesieniu do tej grupy chorych, to należy rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań;
- produkt leczniczy został zarejestrowany z przeznaczeniem leczenia danej choroby u dorosłych, a następnie uzyskano pozwolenie na podawanie leku dzieciom z tą samą chorobą. Decyzję tę podjęto na podstawie doświadczeń z leczenia dorosłych, ekstrapolując uzyskane dane na dzieci. Nie stwierdzono żadnych specyficznych problemów dotyczących populacji dziecięcej, w porównaniu do populacji dorosłych. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w długiej perspektywie czasowej. Nie są więc znane odległe skutki terapii. Wówczas zagadnienia te trzeba zaszerzegać do brakujących informacji. Warto w takiej sytuacji zalecić przeprowadzenie porejestracyjnego badania bezpieczeństwa.

W związku z tym, że rodzaj niepożądanych działań danego leku wiąże się w zdecydowanej większości z właściwościami substancji czynnej, ryzyka opisane w RMP dla tych samych substancji zawartych w różnych produktach leczniczych, różnych producentów powinny być zbieżne. Pomocą przy przygotowywaniu dokumentów może być jawność ich streszczeń zamieszczanie ich na stronach internetowych EMA i poszczególnych agencji narodowych.

Podmioty odpowiedzialne mające w swoim portfolio leki generyczne mogą się zapoznać z listą ryzyk opisanych dla leku referencyjnego, nie mając wglądu w cały dokument, który stanowi własność firmy i nie jest ogólnie dostępny.

Na stronie internetowej Grupy koordynacyjnej CMDh zamieszczono listę ryzyk przypisywanych poszczególnym substancjom. Lista ta nie objęła jednak wszystkich substancji czynnych i była sukcesywnie uzupełniana. Zapoznając się z poszczególnymi RMP dostrzeżono potrzebę ujednoczenia listy ryzyk opisanych w tych dokumentach dotyczących tej samej substancji czynnej.

Uznano także, że opracowana lista ryzyk dostępna na stronie CMDh wymaga zmian m.in. ujednoczenia listy ryzyk dla tej samej substancji czynnej lub wykreślenia ryzyk, które nie wydają się istotne oraz usunięciu niezgodności w listach ryzyk pomiędzy produktami odtwórczymi a produktami referencyjnymi.

mi. W tym celu grupa koordynacyjna powołała grupę ekspertów, którzy mają dokonać przeglądu ryzyk. Praca ekspertów tej grupy ma zaowocować ujednoczeniem (harmonizacją) RMP z tą samą substancją czynną – stąd skrót *HaRP* (ang. Harmonization of RMP Project). Zadanie harmonizacji RMP wydaje się wręcz niemożliwe do osiągnięcia ze względu na to, że RMP jest dokumentem zmieniającym się w sposób dynamiczny oraz w związku z faktem, że wytyczna dopuszcza możliwość zaistnienia różnicy w liście ryzyk w wyniku dodania, reklasyfikacji czy usunięcia ryzyka dla leku odtwórczego w porównaniu z lekiem referencyjnym. Oczywiście jest to możliwe tylko w przypadku odpowiedniego uzasadnienia, ale jednak istnieje taka opcja. Ponadto należy rozważyć, czy narzucenie sztywnych ram nie podważy zasadności przygotowania RMP, który ma być pomocnym narzędziem w sprawowaniu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku.

Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (włączając porejestracyjne badania bezpieczeństwa) - część III

Celem planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w części III jest zaprezentowanie ogólnego zarysu i omówienie jak podmiot odpowiedzialny planuje dalej charakteryzować ryzyka określone w specyfikacji bezpieczeństwa (moduł VIII). Część III powinna zawierać plan służący potwierdzeniu potencjalnego ryzyka (zmiana klasyfikacji - zidentyfikowane ryzyko) lub odrzuceniu potencjalnego ryzyka. Ponadto powinien uwzględniać sposób dalszej charakterystyki ryzyk włączając określenie ciężkości, częstości, czynników ryzyka oraz określać w jaki sposób będą zbierane brakujące informacje oraz jak będzie oceniana skuteczność środków minimalizacji ryzyka.

Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii może zawierać rutynowe oraz dodatkowe aktywności. Poniżej schemat opisujący plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (rys. 1).

Należy opisać rutynowe aktywności np. sprecyzowany, specyficzny formularz do zbierania informacji o działaniu niepożądanym, który powinien być przedstawiony w aneksie 4. Nie należy opisywać rutynowych aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii takich jak opis raportowania działań niepożądanych oraz wykrywania sygnałów.

Wnioskodawca powinien wymienić planowane dodatkowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii z wyszczególnieniem jakie infor-



Rycina 1. Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

macje będą zbierane. Dodatkowe aktywności to np. badania niekliniczne, kliniczne, epidemiologiczne (nieinterwencyjne lub interwencyjne). Celem takich badań może być ilościowa ocena potencjalnego lub zidentyfikowanego ryzyka, ocena ryzyka stosowania leku w szczególnych populacjach np. u kobiet w ciąży, u chorych z niewydolnością wątroby lub nerek, jak również zbieranie danych dotyczących brakujących informacji. Ponadto badania mogą być wykorzystane do oceny wzoru/sposobu zużycia leku, w celu uzupełnienia wiedzy o bezpiecznym stosowaniu leku (analiza przepisywania leku w określonych wskazaniach, w jakiej dawce jest stosowany, z jakimi innymi lekami, czy istnieje ryzyko błędnego podania leku) oraz pomiaru skuteczności wdrożonych działań minimalizujących.

Badania takie można podzielić na trzy kategorie tzn.:

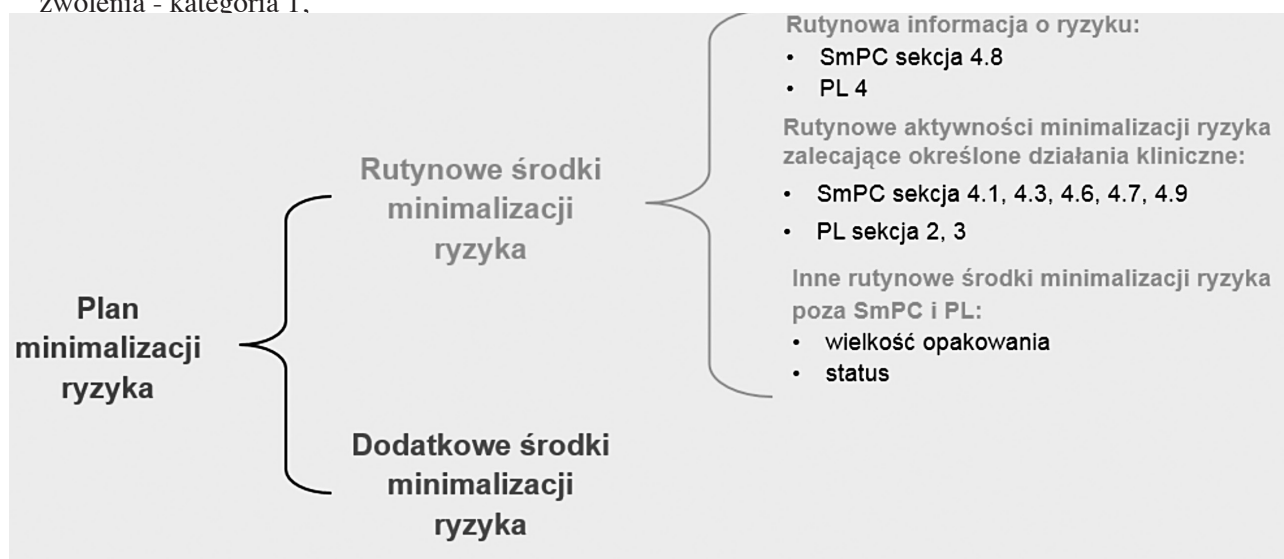
- nałożone (*ang. imposed*), będące warunkiem pozwolenia - kategoria 1,

- jako szczególny obowiązek (*ang. specific obligation*) – kategoria 2
- wymagane (*ang. required*) – kategoria 3

Zatwierdzone protokoły badań należy przedstawić w aneksie 3 – części C. Protokoły zakończonych badań powinny być usunięte z aneksu. Nie ma konieczności przedstawiania badania, które nie są wymagane przez Europejską Agencję Leków bądź narodową agencję.

Plan minimalizacji ryzyka – część V (Środki minimalizacji ryzyka (włączając ocenę skuteczności środków minimalizacji ryzyka))

Część V planu zarządzania ryzykiem powinna zawierać informacje dotyczące środków minimalizacji ry-



Rycina 2. Plan minimalizacji ryzyka

zyka, które będą podejmowane w celu minimalizacji ryzyk związanych ze stosowaniem produktu leczniczego. Rutynowe i dodatkowe środki minimalizacji ryzyka tworzą plan minimalizacji ryzyka.

W planie zarządzania ryzykiem oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka mogą być przedstawione dodatkowe środki takie, jak: materiały edukacyjne, rejestry.

Rejestry to bazy danych odnoszące się do konkretnych jednostek chorobowych (np. nowotwory piersi), typu pacjenta (np. kobiety w ciąży) lub stosowanej interwencji. Są one przydatne do określenia naturalnego przebiegu choroby, skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonego leczenia, występujących efektów zdrowotnych. Na podstawie analizy danych zawartych w rejestrach można wyciągnąć wnioski na temat występowania określonych efektów zdrowotnych w populacji osób objętych rejestrem. Powyższe wnioski można próbować ekstrapolować na całą populację chorych z danym schorzeniem lub problemem zdrowotnym. Natomiast *materiały edukacyjne* mają na celu pogłębienie wiedzy lub zwrócenie uwagi na konkretną sprawę związaną z bezpieczeństwem stosowania leku. Stanowią uzupełnienie lub doprecyzowanie informacji znajdujących się w drukach informacyjnych produktu leczniczego. Przykładami materiałów edukacyjnych są:

- informacje stosowane do fachowych pracowników opieki zdrowotnej;
- przewodniki terapeutyczne;
- specjalne programy szkoleniowe;
- kwestionariusze/ankiety oceniające stopień wiedzy o zagrożeniach związanych ze stosowaniem leku oraz znajomość postępowania w celu najbardziej bezpiecznego jego przyjmowania;
- kwestionariusze/ankiety dotyczące zleceń przed przepisywaniem lub wydaniem leku;
- broszury, ulotki informacyjne, np. dla pacjentów, lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów.

Do każdego dodatkowego środka powinien być przedstawiony cel, uzasadnienie, docelowe grono odbiorców, planowana ścieżka dystrybucji, plan oceny skuteczności zastosowanego środka.

Podsumowanie

Pomimo tworzonych list ryzyk dla poszczególnych leków ocena zagrożeń przypisywanych danemu produktowi zawsze obarczona będzie subiektywizmem wynikającym z doświadczenia i wiedzy osoby

oceniającej. Wiadomo, że przy ocenie ryzyka konfrontuje się go ze spodziewanymi korzyściami jakie może przynieść podanie leku. Wówczas ponoszenie ryzyka może się wydawać usprawiedliwione, chociażby w przypadku ciężkiej choroby i braku bezpieczniejszych opcji terapeutycznych. Jest to ocena jak najbardziej racjonalna i nie budząca kontrowersji. Ale samo spojrzenie na konkretną reakcję niepożądaną może być inne u lekarza mającego do czynienia z bardzo ciężko chorymi (np. onkologa) od spojrzenia lekarza zajmującego się w dużej mierze pacjentami w lżejszym stanie.

Lek zawsze oceniany jest z perspektywy populacji, ale gdy spojrzymy na jednostki, to nie wszyscy pacjenci odnoszą jednakową korzyść ze stosowania danego leku, a część z nich w ogóle korzyści nie odnosi. Za błąd uważa się zarejestrowanie leku przynoszące ciężkie działania niepożądane zapominając o tym, że dla części chorych lek był skuteczny i bezpieczny i z ich perspektywy decyzja o wycofaniu takiego produktu byłaby błędem.

Podejmując decyzje i analizując za i przeciw dopuszczenia produktu do lecznictwa, ograniczenia jego stosowania czy w ostateczności wycofania trzeba pamiętać że:

- nie wszystko da się przewidzieć;
- nie ma możliwości całkowitego odgrodzenia się od ryzyka;
- niektóre korzyści nie są warte ryzyka;
- niektóre ryzyka warto podjąć;

Rozważania takie powinny towarzyszyć pisaniu planu zarządzania ryzykiem, a także jego ocenie.

Piśmiennictwo

1. Guideline on good pharmacovigilance practice: Module V – Risk management system (Rev.2), last updated 30/03/2017, EMA/838713/2011
2. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. 30 March 2017, EMA/PRAC/613102/2015 Rev. 2 accompanying GVP Module V Rev 2 Human Medicines Evaluation, EMA

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

Agata Maciejczyk

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

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Rejestracji 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 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 kwietnia do czerwca 2019 r.

Produkt leczniczy Lemtrada zawierający alemtuzumab

Lemtrada (alemtuzumab) jest lekiem wskazanym do stosowania u dorosłych pacjentów cierpiących na aktywną, rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej. W trakcie oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA) dotyczącego produktu leczniczego Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) za okres od 13 września 2017 r. do 12 września 2018 r., zwrócono uwagę na nowe, poważne problemy związane z bezpieczeństwem stosowania alemtuzumabu, które stały się przedmiotem zainteresowania Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC): śmiertelność - w toku procedury PSUSA odnotowano pewną liczbę zgonów, co może świadczyć o tym, że obecne zalecenia dotyczące monitorowania są niewystarczające; wystąpienie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych niedługo po dożylnym podaniu Lemtrady (np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar

niedokrwienny i krwotoczny, rozwarstwienie ściany tętnic, krwotok płucny i zator płucny, układowe zapalenie naczyń, małopłytkowość), choroby autoimmunologiczne (np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, choroba autoimmunologiczna ośrodkowego układu nerwowego, zespół Guillaina-Barrego). Brak szczegółowych danych na temat konkretnych przypadków uniemożliwił przeprowadzenie dogłębnej analizy.

PRAC zauważył, że pomimo faktu, iż skuteczność alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego została potwierdzona, to nowe i istotne zagrożenia mogą mieć wpływ na stosunek korzyści do ryzyka. Komitet podkreślił, że do czasu zakończenia szczegółowej oceny i analizy danych należy zastosować środek tymczasowy w postaci ograniczenia stosowania alemtuzumabu.

W związku z powyższym, mając na uwadze wagę obserwowanych zdarzeń, PRAC zalecił stosowanie produktu leczniczego Lemtrada wyłącznie u dorosłych pacjentów z bardzo aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy przeszli wcześniej pełny cykl terapeutyczny z zastosowaniem co najmniej dwóch innych produktów leczniczych, lub u dorosłych pacjentów z bardzo aktywną, rzutowo-

-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii leczniczych lub dla których inne terapie byłyby nieodpowiednie.

Ponadto PRAC uznał, że środki minimalizacji ryzyka zalecane w ramach oceny obecnej procedury PSUSA powinny być wdrożone wraz ze środkami tymczasowymi. W ramach procedury PSUSA Komitet zaleca dodanie ostrzeżeń o możliwości wystąpienia poważnych reakcji powiązanych czasowo z dożylnym podawaniem alemtuzumabu, np. rozlanego krwawienia pęcherzykowego, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwiennego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnic (np. szyjnej, kręgosłupowej). Dodano również nowe ostrzeżenia dotyczące autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzeń wątroby i limfocytarnej hemofagocytozy. Ponadto dodano niepożądane reakcje dotyczące rozlanego krwawienia pęcherzykowego, limfocytarnej hemofagocytozy, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwiennego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnicy szyjnej i neutropenii. W związku z powyższym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab). Zalecenia PRAC zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE w dniu 29 kwietnia 2019 r.

Produkty lecznicze zawierające kwasy tłuszczowe omega-3

Produkty lecznicze zawierające estry etylowe kwasów omega-3 zostały dopuszczone w większości państw członkowskich Unii Europejskiej z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce wtórnej po zawałe mięśnia sercowego oraz w leczeniu hipertrójglicydemii. Na prośbę szwedzkiej agencji leków, Europejska Agencja Leków (EMA) dokonała oceny danych dotyczących korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem tych produktów w profilaktyce po zawałe serca. W grudniu 2018 r., EMA wydała opinię, że produkty te w zakresie profilaktyki wtórnej chorób

układu krążenia przy stosowaniu dawki 1 g na dobę nie wykazują skuteczności, natomiast profil bezpieczeństwa estrów etylowych kwasów omega-3 nie uległ zmianie, dlatego też stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu nie jest już korzystny. Na wniosek podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 w postaci połączenia estru etylowego kwasu eikosa-pentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksanowego (DHA), Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ponownie ocenił zgromadzone na przestrzeni lat dowody na temat skuteczności tych leków w odniesieniu do tego konkretnego zastosowania i zasięgnął opinii dodatkowych ekspertów w tej dziedzinie. W oparciu o całość danych oraz opinii Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w odniesieniu do bezpieczeństwa, w której Komitet stwierdził, że nie pojawiły się żadne nowe dane a tym samym stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny, CHMP stwierdził, że pomimo braku nowych ryzyk dotyczących bezpieczeństwa, *skuteczność tych leków w zakresie zapobiegania ponownemu wystąpieniu problemów z sercem i naczyniami krwionośnymi nie została potwierdzona*. Dlatego też CHMP uznał, że należy usunąć wskazanie „Profilaktyka wtórna po zawałe mięśnia sercowego” przy dawce 1 g na dobę, z dodatkowymi zmianami następczymi w informacjach o produkcie. W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających estry etylowe kwasów omega-3 przeznaczonych do stosowania doustnego w profilaktyce wtórnej po zawałe mięśnia sercowego nie jest pozytywny. W związku z powyższym, Komitet zaleca zmianę w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych leków. Ponowna ocena nie ma wpływu na zatwierdzenie leków zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 do stosowania w leczeniu hipertrójglicydemii. Zalecenia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną we wszystkich państwach członkowskich UE w dniu 6 czerwca 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 kwietnia do czerwca 2019 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Acetylocysteina
Aflibercept (wskazania okulistyczne)
Aksykabtagen cyloleucel
Alfentanyl
Aliskiren
Aliskiren, hydrochlorotiazyd
Anagrelid
Asparaginaza, kryzantaspaza, pegaspargaza
Autologiczna frakcja komórkowa zawierająca komórki CD34+ transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA
Azelastyna, flutykazon
Aztreonam
Benralizumab
Benzydamina
Bezlotoksumab
Blinatumomab
Bosentan
Bromokryptyna
Ceftaroliny fosamil
Ceftazydym
Cerliponaza alfa
Cerytynib
Chlorochina
Cyklezonid
Cyklosporyna (do stosowania miejscowego)
Czynnik krzepnięcia krwi VIII ludzki
Czynnik krzepnięcia krwi X ludzki
Dalbawancyna
Daptomycyna
Daratumumab
Darifenacyna
Darunawir, kobicystat, emtrycytabina, alafenamid tenofowiru
Darwadstrocel
Defibrotyd
Deksamfetamina
Deksketoprofen
Denosumab (dotyczy produktu XGEVA, dopuszczonego do obrotu centralnie, stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u osób dorosłych z zaawansowanym nowotworem złośliwym, który rozprzestrzenił się do kości)
Didanozyna
Dienogest, estradiol (wskazany w antykoncepcji)
Diklofenak, omeprazol
Dinutuksymab beta
Dolutegrawir, rylpiwiryna
Dulaglutyd
Dupilumab
Durvalumab
Edoxaban

Efmoroktokog alfa
Eftrenonakog alfa
Elotuzumab
Eltrombopag
Eluksadolina
Emicizumab
Empagliflozyna, linagliptyna
Enoksaparyna (leki biopodobne)
Epoetyna alfa
Etelkalcetyd
Etonogestrel
Etrawiryna
Erytromycyna, izotretinoina i izotretinoina (do podania na skórę)
Filgrastym
Finasteryd
Flucyklowina(18f)
Fluocynolonu acetonid
Flutamid
Flutemetamol (18f)
Folitropina alfa
Folitropina alfa, lutropina alfa
Folitropina delta
Fondaparinkus
Gemtuzumab ozogamycyny
Glibenklamid (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Glikopironium (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie, wskazanych w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku)
Granisetron (system transdermalny, plaster)
Hydroksymaślan sodu (podanie dożylnie)
Hydroksymaślan sodu (podanie doustne)
Idarucyzumab
Idebenedon (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Iksazomib
Insulina degludec, liraglutyd
Insulina detemir
Insulina glargine, liksysenatyd
Irynotekan (postacie liposomalne)
Ixekizumab
Izawukonazol
Kariprazyna
Ketokonazol (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Klenbuterol
Klindamycyna
Kompleks koordynacyjny żelaza(III) cytrynianu
Konestat alfa

Kwas chenodeoksycholowy
Kwas obetycholowy
Kwas paraaminosalicylowy (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Kwas zoledronowy (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie, wskazanych w osteoporozie)
Kwas zoledronowy (wskazany w nowotworach i złamaniach)
Lakozamid
Letermowir
Lopinawir, rytonawir
Lumakaftor, iwakaftor
Macytentan
Memantyna
Mepolizumab
Meropenem
Metformina, saksagliptyna
Metoksyfluran
Midostauryna
Mieszanina polinuklearnego tlenowodorotlenku żelaza(III), sacharozy i skrobi
Migalastat
Miglustat
Mirtazapina
Milrinon
Moroktokog alfa
Mykafungina
Necytumumab
Netupitant, palonosetron
Nimodypina
Obinutuzumab
Ofatumumab
Okryplazmina
Olaratumab
Orytawancyna
Oseltamiwir
Padeliporfin
Panitumumab
Pasyreotyd
Patiromer
Pazopanib
Pegylowany nonakog beta
Piretanid
Pitolisant
Prasteron (stosowanie dopochwowe, globulka)
Raltegrawir
Riocyguat
Rituximab
Rukaparyb
Rurioktokog alfa pegol
Rybocyklib
Rylmenidyna
Sakwinawir
Sapropteryna
Semaglutyd
Sodu cyrkonu cyklokrzemian

Susoktokog alfa
Styrypentol
Szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw meningokokom grupy C (skoniugowana)
Szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej (żywa)
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw rotawirusowi (żywa, doustna)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowana) i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (adsorbowana)
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego
Talimogen laherparepwek
Tenofowir alafenamidu
Teryparatyd
Tobramycyna (roztwór do nebulizacji, dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Tofacytynib
Tolwaptan (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie, stosowanych w leczeniu osób dorosłych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek)
Trabectedyna
Turoktokog alfa
Tydrakizumab
Welmanaza alfa
Wenetoklaks
Westronidaza alfa
Winflunina
Zydowudyna

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 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 wprowa-

dzenie 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.

Adefowir dipiwoksylu (PSUSA/00000060/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Hespera**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną adefowir dipiwoksylu, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusa zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu połączenia dwóch działań niepożądanych: zaburzenia czynności kanalika bliższego i zespołu Fanconi'ego w jedno działanie niepożądane: zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego) ze zmienną częstością występowania od nieznanego do niezbyt częstej.

Alemtuzumab (PSUSA/00010055/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lemtrada**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alemtuzumab, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżeń o ryzyku wystąpienia następujących działań niepożądanych: ciężkich reakcji powiązanych czasowo z wlewem produktu leczniczego Lemtrada, w tym krwotoku płucnego, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwinnego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnicy szyjnej i(lub) kręgosłupowej, limfocytozy hemofagocytarnej, autoimmunologicznego zapalenia wątroby i uszkodzenia wątroby, a także w celu skorygowania ostrzeżenia dotyczącego stosowania produktów leczniczych z alemtuzumabem jako substancją czynną u pacjentów z zaburzeniami tarczycy. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o działaniach niepożądanych: krwotoku płucnym, zawałe mięśnia sercowego, udarze (niedokrwinnym i krwotocznym), rozwarstwieniu tętnicy szyjnej i(lub) kręgosłupowej z częstością występowania nieznaną, limfocytozie hemofagocytarnej z częstością występowania określaną jako rzadka oraz neutropenii z częstością występowania

określaną jako bardzo częsta.

Atezolizumab (PSUSA/00010644/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecentriq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zawarcia informacji, że reakcje związane z infuzją obejmują również przypadki nadwrażliwości i anafilaksji.

Awelumab (PSUSA/00010635/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Bavencio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną awelumab, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z rakiem skóry z komórek Merkla. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia jako działania niepożądanego zapalenia trzustki z częstością występowania określaną jako rzadka. Ponadto zmiana dotyczy harmonizacji ChPL i ulotki w celu skorygowania niewłaściwego odniesienia do sepsy w punkcie 4 ulotki.

Bromek aklidyny, fumaran formoterolu dwuwodny (PSUSA/00010307/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Brimica Genuair** i **Duaklir Genuair**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną bromek aklidyny i fumaran formoterolu dwuwodny, stosowanych w celu łagodzenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu usunięcia obrzęku obwodowego z listy działań niepożądanych.

Dapagliflozyna (PSUSA/00010029/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Edistride** i **Foxiga**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną dapagliflozynę, stosowanych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 i cukrzycy typu 1. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania obrzęku naczynioruchowego jako działania niepożądanego z częstością występowania

określaną jako bardzo rzadka.

Deferazyroks (PSUSA/00000939/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Exjade**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deferazyroks, stosowanego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.9 ChPL w celu modyfikacji zaleceń dotyczących dawkowania, istniejącego ostrzeżenia dotyczącego nadmiernej chelatacji oraz informacji dotyczącej przedawkowania. Ponadto ulotka i komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia powinny być odpowiednio zaktualizowane w kontekście informacji o nadmiernej chelatacji i przedawkowaniu.

Delamanid (PSUSA/00010213/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Deltyba**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną delamanid, stosowanego w leczeniu skojarzonym wielolekoopornej gruźlicy płuc u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania bedakiliny do listy produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc.

Denosumab (PSUSA/00000954/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Prolia**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną denosumab, stosowanego w leczeniu osteoporozy oraz utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu odzwierciedlenia faktu, że zaobserwowano śmiertelne przypadki hipokalcemii oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o działaniach niepożądanych: liszajowatej osutce polekowej z częstością występowania nieznaną i łysieniu z częstością występowania określaną jako częsta.

Deksametazon, wskazanie w objawowym szpiczaku mnogim (PSUSA/00010480/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Neofordex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deksametazon, stosowanego w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpie-

nia zespołu rozpadu guza.

Erenumab (PSUSA/00010699/201811)

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 jako działania niepożądanego reakcji nadwrażliwości obejmujących wysypkę, obrzęk i pokrzywkę.

Eslikarbazepiny octan (PSUSA/00001267/201810), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zebinix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eslikarbazepiny octan oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną eslikarbazepiny octan, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. Zmiana ta dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania nowych informacji dotyczących przedawkowania. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o wzroście masy ciała jako działaniu niepożądanym z częstością występowania określaną jako częsta.

Ibrutynib (PSUSA/00010301/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imbruvica**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrutynib, stosowanego jako lek przeciwnowotworowy, wskazany do leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą, z przewlekłą białaczką limfocytową, z makroglobulinemią Waldenströma. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4. i 4.8 ChPL w celu dodania zakażeń grzybiczych (wywołanych przez *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*; w przypadku zakażenia kryptokokowego istnieje ryzyko wystąpienia drożdżycy rozsianej) jako działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta oraz zmiany częstości występowania działania niepożądanego niewydolności wątroby z nieznaną na niezbyt częsta.

Insulina aspart (PSUSA/00001749/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Fiasp**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną insulinę aspart, stosowanego w leczeniu cukrzycy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o reakcji anafilaktycznej jako działaniu niepożądanym z częstością występowania nieznaną.

Kabozantynib (PSUSA/00010180/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Comteriq, Cabometyx**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną kabozantynib, stosowanych w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania bólu w kończynach jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako bardzo częsta.

Karbidopa, entakapon, lewodopa (PSUSA/00000547/201810), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Corbilta, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, Stalevo, Levodopa/carbidopa/entacapone Torrent**, zawierających jako substancje czynne karbidopę, entakapon i lewodopę, stosowanych w leczeniu osób dorosłych z chorobą Parkinsona. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania zespołu dysregulacji dopaminowej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome - DDS*) jako działania niepożądanego z częstością występowania nieznaną. Ponadto zaleca się w punkcie 4.8 ChPL dodanie dodatkowego wyjaśnienia dotyczącego DDS, aby zwiększyć świadomość i znajomość tego zaburzenia, a w punkcie 4.4 ChPL dodanie zalecenia o zachowaniu odpowiednich środków ostrożności.

Kobicystat, elwitegrawir, emtrycytabina, alafenamid tenofowiru (PSUSA/00010449/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Genvoya**, dopuszczonego centralnie, zawierającego jako substancję czynną połączenie kobicystatu, elwitegrawiru, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru, wskazanego do stosowania w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o działaniach

niepożądanych: myślach samobójczych i próbach samobójczych (u osób z depresją lub chorobami psychicznymi w historii choroby) z częstością występowania określaną jako rzadka.

Metotreksat (PSUSA/00002014/201810), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Nordimet, Jylamvo**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną metotreksat oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metotreksat, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu chorób reumatologicznych, dermatologicznych i onkologicznych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu zrewidowania sformułowania dotyczącego interakcji metotreksatu z podtlenkiem azotu dla produktów leczniczych z co najmniej jednym wskazaniem w onkologii. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego martwicy w miejscu wstrzyknięcia w przypadku ampułko-strzykawek i wstrzykiwaczy zawierających metotreksat. Zmiana dotyczy również punktu 2 ulotki celem zawarcia informacji, że przeciwwskazanie u kobiet w ciąży dotyczy tylko wskazań nieonkologicznych dla produktów leczniczych z co najmniej jednym wskazaniem w onkologii.

Naloksegol (PSUSA/00010317/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Moventig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naloksegol, wskazanego do stosowania w leczeniu zaparć u osób dorosłych wywołanych stosowaniem opioidów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu modyfikacji ostrzeżenia dotyczącego perforacji przewodu pokarmowego oraz dodania perforacji przewodu pokarmowego jako działania niepożądanego z częstością występowania nieznaną.

Naltrekson, bupropion (PSUSA/00010366/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mysimba**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną chlorowodorek naltreksonu z chlorowodorkiem bupropionu, wskazanego do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i przy zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u dorosłych

pacjentów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.7 ChPL w celu dodania, w obu sekcjach, informacji o możliwości wpływu produktu leczniczego na prowadzenie pojazdów, a także aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania informacji o działaniach niepożądanych: senności z częstością występowania określaną jako częsta i utraty przytomności z częstością występowania określaną jako rzadka.

Nintedanib, wskazanie w chorobach onkologicznych (PSUSA/00010318/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vargatef**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nintedanib, wskazanego do stosowania w skojarzeniu z doceteksalem w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania zatorowości płucnej jako działania niepożądanego w części dotyczącej żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej oraz aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia jelita grubego jako działania niepożądanego z częstością występowania nieznaną.

Nintedanib, wskazanie w chorobach układu oddechowego (PSUSA/00010319/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ofev**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nintedanib, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia jelita grubego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Niraparyb (PSUSA/00010655/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zejula**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niraparyb, wskazanego do stosowania w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej u kobiet dorosłych, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię z wykorzystaniem produktów platyny. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania gorączki neutropenicznej jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji ulotki zgodnie z ChPL w celu odzwierciedlenia w ulotce informacji dotyczącej wzdęcia i zapalenia przewodu pokarmowego oraz aktualizacji danych kontaktowych miejscowych

przedstawicieli podmiotu odpowiedzialnego.

Nusinersen (PSUSA/00010595/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Spinraza**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nusinersen, stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka) jako działania niepożądanego.

Okrelizumab (PSUSA/00010662/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ocrevus**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną okrelizumab, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego i wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o związku, wykazanym w badaniach klinicznych, pomiędzy zmniejszonym stężeniem IgG a ciężkimi zakażeniami.

Ozymertynib (PSUSA/00010472/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tagrisso**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ozymertynib, stosowanego w leczeniu osób dorosłych niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat odnotowania przypadków zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) podczas leczenia produktem leczniczym, aktualizacji informacji na temat śródmiąższowej choroby płuc i zmiany kurczliwości mięśnia sercowego. Ponadto zaleca się dodanie zespołu Stevensa-Johnsona jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

Polisiarczan pentozanu sodu (PSUSA/0010614/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Elmiron**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną polisiarczan pentozanu sodu, stosowanego w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia makulopatii pigmentacyjnej.

Rywaroksaban (PSUSA/00002653/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xarelto**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rywaroksaban, wskazanego do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u pacjentów dorosłych po przebytych ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem usunięcia zapisu na temat zaburzeń czynności nerek jako działania niepożądanego. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 3 ulotki w celu przeniesienia i zmiany treści informacji dotyczącej sposobu zażywania produktu leczniczego.

Sewelamer (PSUSA/00002697/201810), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Renagel, Renvela, Sewelamer carbonate Winthrop** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną sewelamer oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sewelamer, dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w celu kontrolowania hiperfosfatemii u osób dorosłych poddawanych dializie. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: złogi kryształów w jelitach, krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie błony śluzowej jelit, martwica jelit, zapalenie jelita grubego, zaleganie treści pokarmowej z częstością występowania określaną jako nieznana. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4. ChPL celem aktualizacji istniejącego ostrzeżenia dotyczącego kryształów sewelameru.

Sofosbuwir (PSUSA/00010134/201812)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sovaldi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sofosbuwir, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o wpływie leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim na metabolizm wątrobowy leków (np. leków immunosupresyjnych) oraz o możliwej potrzebie dostosowania dawki tych leków, gdy są podawane w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim.

Sofosbuwir, ledipaswir (PSUSA/00010306/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Harvoni**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne sofosbuwir i ledipaswir, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o wpływie leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim na metabolizm wątrobowy leków (np. leków immunosupresyjnych) oraz o możliwej potrzebie dostosowania dawki tych leków, gdy są podawane w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim.

Talidomid (PSUSA/00002919/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Thalidomide Celgene**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną talidomid, stosowanego w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu szpiczaka mnogiego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i zalecenia dotyczących ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, w tym polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS) jako działań niepożądanych z częstością występowania nieznana.

Trastuzumab (PSUSA/00003010/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ontruzant, Trazimera**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną trastuzumab, stosowanych w leczeniu raka piersi oraz raka żołądka z przerzutami. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zespołu rozpadu guza jako działania niepożądanego z częstością występowania nieznana.

Trientyna (PSUSA/00010637/201809)

Powyższa rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego **Cuprior**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną trientyny tetrachlorowodorek, wskazanego w leczeniu choroby Wilsona. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL celem dodania opisu objawów obserwowanych po przedawkowaniu trientyny.

Wortiooksetyna (PSUSA/00010052/201809)

Powyższa rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego **Brintellix**, dopuszczonego centralnie, zawierającego jako substancję czynną wortiooksetynę, wskazanego w leczeniu dużej depresji u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działań niepożądanych: reakcji anafilaktycznej, krwotoków, wysypki z częstotnością występowania nieznaną. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem zmiany klasyfikacji ostrzeżenia dotyczącego krwotoków oraz dodania informacji o odnotowanych przypadkach krwotoków po podaniu wortiooksetyny.

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

Acytretyna (PSUSA/00000051/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną acytretynę, stosowanych w leczeniu różnych postaci łuszczyca, wrodzonej rybiej łusce i rybołuskowatym zapaleniu skóry, liszaju płaskim skóry i błon śluzowych, innych ciężkich, opornych na leczenie postaciach zapalenia skóry, charakteryzujących się nieprawidłowym i (lub) nadmiernym rogowaceniem. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia o możliwości wystąpienia wzrostu zawartości tłuszczów we krwi oraz wystąpienia objawów zapalenia trzustki.

Baklofen, postacie doustne

(PSUSA/00000294/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną baklofen w postaciach doustnych, stosowanych w leczeniu stanów spastycznych w przebiegu m.in. stwardnienia rozsianego, uszkodzeń rdzenia kręgowego, udarów naczyniowych mózgu, porażenia mózgowego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia samobójstw oraz incydentów z nimi związanych.

Karmustyna, w postaci implantu

(PSUSA/00010348/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną karmustynę (w postaci implantu), stosowanych w leczeniu guzów mózgu (glejak wielopostaciowy, glejaki pnia mózgu, rdzeniak zarodkowy, gwiaździatek i wyściółczak) i przerzutach do mózgu oraz w terapii II rzutu chłoniaka nieziarniczego i choroby Hodgkina. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia odmy wewnątrzczaszkowej oraz punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia odmy wewnątrzczaszkowej z częstotnością występowania określaną jako częsta.

Dekstrometorfan (PSUSA/00001009/201811)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dekstrometorfan, stosowanych w okresowym hamowaniu nieproduktywnego kaszlu o różnym pochodzeniu. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.9 ChPL w celu uwzględnienia nowych zapisów dotyczących specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania i przedawkowania.

Diklofenak, postacie o działaniu miejscowym

(PSUSA/00010342/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diklofenak (postacie o działaniu miejscowym), stosowanych w miejscowym leczeniu pourazowych stanów zapalnych ścięgien, więzadeł, mięśni i stawów (np. powstałych wskutek skręceń, nadwreżeń lub stłuczeń), bólu pleców, ograniczonych stanów zapalnych tkanek miękkich takich, jak: zapalenie ścięgien, łokieć tenisisty, zapalenie torebki stawowej, zapalenie okołostaw-

wowe oraz ograniczonych i łagodnych postaci choroby zwyrodnieniowej stawów. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diklofenak (podanie na skórę) w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia oparzeń w miejscu aplikacji oraz suchej skóry z częstością częstą, punktu 4.8 ChPL produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diklofenak (podanie do oka) w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia oparzeń w miejscu aplikacji z częstością częstą, punktu 4.8 ChPL produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diklofenak (podanie na śluzówkę jamy ustnej) w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia podrażnienia jamy ustnej i ogólnej nadwrażliwości z częstością występowania nieznaną.

Diklofenak, postacie o działaniu ogólnoustrojowym (PSUSA/00001048/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diklofenak (postacie o działaniu ogólnoustrojowym), stosowanych w leczeniu ostrego bólu, w tym kolki nerkowej, zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów, ostrego bólu pleców, ostrej dny moczowej, ostrych urazów i złamań oraz bólu pooperacyjnego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia przecieku z zespolenia oraz zespołu Kounisa oraz punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zespołu Kounisa z częstością występowania nieznaną.

Indoramina (PSUSA/00001740/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną indoraminę, stosowanych w leczeniu niedrożności odpływu moczu z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia o możliwości wystąpienia wydłużenia odcinka QTc w przypadku przedawkowania.

Letrozol (PSUSA/00001842/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną letrozol, stosowanych w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka

piersi z receptorami dla hormonów; hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, po uprzednim standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat; pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie; zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym; neoadjuwantowym HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 oraz 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zapalenia ścięgna z częstością występowania nieznaną i zerwania ścięgna z częstością występowania określaną jako rzadka.

Lewofloksacyna (PSUSA/00001854/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewofloksacynę, stosowanych w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewofloksacynę (działanie ogólnoustrojowe) celem dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) oraz punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zespołu DRESS, wysypki polekowej oraz zespołu niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH) z częstością występowania rzadką, ponadto dla produktów leczniczych zawierających lewofloksacynę stosowanych w okulistyce zaleca się aktualizację punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zapalenia i zerwania ścięgna oraz punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia pęknięcia ścięgien barku, dłoni, Achillesa lub innych ścięgien, które wymagały interwencji chirurgicznej lub spowodowały przedłużającą się niepełnosprawność.

Metylofenidat (PSUSA/00002024/201810)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metylofenidat, stosowanych jako część całościowego

programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD*) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, w przypadkach, kiedy inne środki zaradcze nie są wystarczające. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL celem dodania informacji, że dane z przeprowadzonego badania kohortowego nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnych wad wrodzonych u płodu po ekspozycji wewnątrzmacicznej w pierwszym trymestrze ciąży, ale nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia wad rozwojowych serca. Ponadto, rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości częstego występowania bruksizmu, nietrzymania moczu z częstotliwością występowania nieznaną, szczękocisku z częstotliwością występowania nieznaną oraz w celu zmiany częstotliwości występowania nadmiernej potliwości (w przypadku produktów leczniczych wskazanych do stosowania u dorosłych pacjentów) z rzadko na często.

Permetryna (PSUSA/00002355/201808)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną permetrynę, stosowanych w leczeniu zakażeń świerzbowcem u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia o niestosowaniu produktów leczniczych zawierających permetrynę u kobiet ciężarnych oraz punktów 4.2 i 4.4 ChPL.

Floroglucynol i floroglucynol z trimetylofloroglucynolem (PSUSA/00010355/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną floroglucynol lub floroglucynol z trimetylofloroglucynolem, stosowanych w objawowym leczeniu bólu związanego z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego i dróg żółciowych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia ostrej uogólnionej osutki krostkowej z częstotliwością występowania nieznaną.

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

2-Propanol, 1-propanol, etylosiarczan mecetronium (DE/H/0103/001/MR)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne: 2-propanol, 1-propanol, etylosiarczan mecetronium oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 1 maja 2005 r. do 22 października 2008 r. oraz w okresie od 1 października 2008 r. do 30 września 2011 r. Powyższy produkt złożony jest wskazany do higienicznej i chirurgicznej dezynfekcji rąk oraz dezynfekcji skóry przed wstrzyknięciami i nakłuciami. Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że nie można zidentyfikować nowych istotnych problemów dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających substancje czynne 2-propanol, 1-propanol, etylosiarczan mecetronium pozostaje niezmienny i dlatego zaleca się utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez zmian.

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>

Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

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

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

Na stronie internetowej Urzędu

<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0>

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

Na naszej stronie internetowej:

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

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

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

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

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

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

Niestety nie ma jeszcze możliwości przekazywania zgłoszeń bezpośrednio przez internet.

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

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać:

<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/leki-podlegaj%C4%85ce-dodatkowemu-monitorowaniu>