

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 1/2019

Szanowni Państwo,

W pierwszym tegorocznym numerze Biuletynu zamieściliśmy tekst dotyczący zespołu Stevensa i Johnsona oraz zespołu Lyelle'a, zaliczanych do ciężkich powikłań skórnych towarzyszących stosowaniu wielu leków.

Chcielibyśmy Państwa zainteresować algorytmem opracowanym specjalnie do oceny związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a rozwojem ww. zespołów.

Szybkie poznanie przyczyny tych ciężkich, obarczonych dużą śmiertelnością reakcji jest bardzo istotne, ponieważ jednym z kluczowych elementów postępowania, mającym wpływ na rokowanie jest przerwanie podawania leku podejrzanego o wywołanie zespołu.

Po raz pierwszy przekazujemy Państwu rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dotyczące wyników procedur oceny sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania leków. Wykrywanie sygnałów, czyli nowych, nieznanych dotychczas działań niepożądanych jest najważniejszym celem systemu nadzoru od początku jego stworzenia. Wobec ogromnej i stale rosnącej liczby zgłoszeń, w ostatnich latach opracowano specjalne narzędzia statystyczne mające ułatwić przeszukiwanie baz danych pod kątem identyfikacji nowych zagrożeń.

Podajemy także informację o decyzjach organów europejskich dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, podjętych od lipca 2018 roku do marca 2019 r.

Prezes Urzędu



dr Grzegorz Cessak

Zespół Stevensa i Johnsona i zespół Lyella

Stevens-Johnson Syndrom And Lyell's Syndrome

dr Agata Maciejczyk, Bożena Graboń-Syrzistie

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: zespół Stevensa i Johnsona, zespół Lyella/zespół toksycznej nekrolizy naskórka, algorytm ALDEN, niepożądane działanie leku

Streszczenie

Toksyczna nekroliza naskórka (TEN), znana także jako zespół Lyella oraz zespół Stevensa i Johnsona (SJS) to ciężkie reakcje niepożądane. W artykule przedstawiono specyficzny algorytm do oceny istnienia związku między lekiem a wystąpieniem SJS/TEN.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, Lyelle syndrome, toxic epidermal necrolysis, ALDEN algorithm, adverse drug reaction

Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN), also known as Lyelle syndrome and Stevens-Johnson syndrome (SJS) are serious reactions, characterized by a high death rate. In this article specific algorithm for assessment of drug causality in SJS and TEN is presented.

Dermatologiczne działania niepożądane spowodowane przez leki występują często, dotyczą 2-3% hospitalizowanych pacjentów, z czego jedna dwudziesta przypadków to reakcje potencjalnie zagrażające życiu [1]. Powikłania polekowe można więc podzielić na dwie główne grupy: często występujące, zwykle o łagodnym przebiegu i ciężkie, choć rozwijające się rzadko.

Ciężkie skórne reakcje cechują się brakiem możliwości ich przewidzenia i ze względu na swój przebieg prowadzą do hospitalizacji. Ze względu na rzadkie występowanie ciężkich reakcji skórnych (występujących zwykle z częstością mniejsza niż 1 reakcja na 5000 pacjentów) istnieje małe prawdopodobieństwo wykrycia takich reakcji przed rejestracją, czyli dopuszczeniem leku do szerokiego stosowania. Wiele substancji może wywołać reakcje skórne, są wśród nich leki. Patomechanizm tych reakcji bywa różny: immunologiczny, tak jak reakcje alergiczne i nieimmunologiczne, do którego zaliczyć można działanie toksyczne wynikające z kumulacji w organizmie danego związku, reakcje nadwrażliwości na światło, działania będące wynikiem interakcji lekowych czy też występowania u danej osoby innej drogi metabolizującej dany lek/substancję.

Zespół Stevensa i Johnsona (Stevens Johnson-Syndrom; SJS) oraz zespół Lyella, nazywany zwykle zespołem toksycznej nekrolizy naskórka (toxic epidermal necrolysis; TEN) należą do nagłych, zagra-

żających życiu reakcji skórnych. Zalicza się je do ostrych autoimmunologicznych dermatoz. Do niedawna zespoły te uważano za choroby z pogranicza dermatologii i immunologii, schorzeń o charakterze rumienia wielopostaciowego. Uważa się, że SJS i TEN to ta sama jednostka chorobowa, która różni się jedynie stopniem nasilenia zmian oraz obszarem skóry, którą obejmuje. O SJS mówi się, gdy powierzchnia uszkodzonej skóry obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, a o zespole Lyella, gdy powierzchnia ta wynosi ponad 30%. Jeżeli zmiany obejmują 10-30% powierzchni skóry to mówi się o nakładaniu obu zespołów. Częstość występowania SJS szacuje się na 1-6 pacjentów, a w przypadku TEN na 0,4 do 1,2 pacjentów na 1 milion mieszkańców na rok [2]. Chorują osoby w każdym wieku, w tym dzieci i młodzież. Ryzyko śmiertelności wynosi dla SJS około 5%, a dla TEN do 35%. Niektórzy autorzy szacują śmiertelność zespołu TEN na powyżej 40% i wskazują, że pacjenci ci umierają głównie w wyniku zakażenia ogólnego lub powikłań płucnych. Na ciężki przebieg i ryzyko zgonu mają wpływ takie czynniki jak wiek ≥ 40 lat, częstość rytmu serca ≥ 120 /minutę, współwystępowanie choroby nowotworowej, zmiany skórne obejmujące już pierwszego dnia $\geq 10\%$ powierzchni ciała, poziom mocznika w surowicy ≥ 10 mmol/l, poziom wodorowęglanów w surowicy < 20 mmol/l, poziom glukozy w surowicy ≥ 14 mmol/l [1]. Przyczyną rozwoju obu zespołów są w większości przypadków (75%) leki. Wśród nich wymienia się sulfonamidy,

leki przeciwdrgawkowe, cefalosporyny, makrolidy, chloramfenikol, ciprofloksacyne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, hydrokortyzon, allopurinol, newirapinę. Rzadziej choroba powstaje wskutek zakażenia bakteryjnego lub wirusowego. Wśród bakterii wskazuje się przede wszystkim na *Mycoplasma pneumoniae*, która odpowiada za atypowe zapalenie płuc, a jeżeli chodzi o wirusy to w grę wchodzi wirus opryszczki zwykłej, wirus grypy, wirus zapalenia wątroby. W części przypadków nie udaje się ustalić czynnika sprawczego. Dokładny mechanizm powstawania choroby nie został wyjaśniony. Patofizjologię wiąże się z apoptozą keratynocytów. W badaniach obserwowano nasilone obumieranie komórek naskórka wywołane toksynami (np. metabolity leków), zakażeniami lub przez mechanizm immunologiczny (np. po przeszczepie narządu). Niektóre z tych reakcji mogą mieć uwarunkowanie genetyczne [1,3]. Wskazuje się także na możliwość powstawania SJS i TEN na drodze idiosynkrazji, nietolerancji lub reakcji rzekomoalergicznego [3,4].

Pierwsze objawy sygnałowe choroby pojawiają się od 1 do 3 tygodni po podaniu leku (lub narażenia na inny czynnik wywołujący zespół). Najpierw występują objawy grypopodobne, gorączka o charakterze septycznym, ból gardła, katar, bóle kostno-stawowe, zapalenie spojówek, ból głowy, dreszcze, kaszel. Po 1-3 tygodniach pojawiają się zmiany skórne o charakterze rumienia wielopostaciowego – na twarzy, szyi, ramionach, tułowi, kończynach. Ostatecznie pokrywają całą powierzchnię ciała. W następnej kolejności pojawiają się nietrwałe pęcherzyki i pęcherze wypełnione płynem surowiczym, które łatwo pękają i pozostawiają bolesne, zaczerwienione, sączące się nadżerki (czyli powierzchnie pozbawione naskórka) z ogniskami martwicy tkanek. Zmiany te mogą ulegać wtórnemu zakażeniu. Po 1-3 tygodniach od pojawienia się zmian skórnych, rozwijają się zmiany na błonach śluzowych przewodu pokarmowego i oddechowego. W okolicy jamy ustnej, narządów płciowych i odbytu powstają strupy krwotoczne. Występuje zapalenie spojówek. Objawy utrzymują się przez 3 do 6 tygodni. Charakterystyczny dla choroby jest objaw Nikolskiego – spękanie pozornie zdrowego naskórka po jego mechanicznym potarciu. Zdarzają się także przypadki spękania i zaniku płytki paznokci. Jako powikłanie zmian na błonie śluzowej może wystąpić ostra niewydolność oddechowa. W przebiegu choroby może dojść do uszkodzenia narządów – wątroby, nerek, trzustki. Może także wystąpić nasilona hemoliza. Zdarzają się również powikłania obejmujące na-

rzęd słuchu oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Rozpoznanie zespołu Stevensa i Johnsona ora zespołu Lyella dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, procentowego zajęcia powierzchni skóry i błon śluzowych oraz badania immunopatologicznego wyćinka skóry. Bardzo istotne jest wczesne postawienie diagnozy, identyfikacja czynnika, który wywołał chorobę i odstawienie go. W przyszłości nie wolno ponownie zastosować leku, który wywołał zespół. Zasada ta powinna dotyczyć także leków o podobnej budowie chemicznej, ze względu na możliwość reakcji krzyżowej. W związku z prawdopodobieństwem genetycznego podłoża zespołów stosowanie leku u bliskich krewnych chorego może nieść ze sobą ryzyko [3].

Leczenie polega na zapewnieniu choremu odpowiednich warunków podobnych jak w przypadku leczenia oparzeń - czyli warunków aseptycznych i właściwej temperatury otoczenia. Miejscowo podaje się maści zawierające siarczyn miedzi, azotan srebra lub sulfadiazyny, które pokrywa się jałowym opatrunkiem. Można stosować specjalne opatrunki wspomagające gojenie i środki nawilżające rany. Błony śluzowe przemywa się środkami aseptycznymi. W przypadku występowania zmian w obrębie gałki ocznej niezbędna jest opieka okulistyczna, by zapobiec trwałym powikłaniom (uszkodzenie rogówki, zespół suchego oka). Pacjentom podaje się leki przeciwbólowe, a w razie wtórnego zakażenia ran, gorączki i pogorszenia stanu ogólnego - antybiotyki. Zastosowanie w leczeniu obu zespołów znajdują także immunoglobuliny, cytostatyki i plazmafereza [3]. Do niedawna podawano glikokortykoidy. Okazało się jednak, że mogą one zwiększać ryzyko wydłużenia czasu gojenia się ran, zakażeń i krwawień z przewodu pokarmowego [2]. Z drugiej strony cytowane są obserwacje wskazujące na to, że podawanie kortykosteroidów zmniejsza śmiertelność, a nie widzi się takiej zależności w odniesieniu do immunoglobulin, chociaż immunoglobuliny stosowane są szeroko u pacjentów z zakażeniami ogólnymi [1]. Podawanie kortykosteroidów i innych leków o działaniu immunosupresyjnym tłumaczy się immunologicznym podłożem zespołów. Pomimo coraz szerszej wiedzy na temat zespołu SJS i TEN nie wypracowano jeszcze standardu postępowania terapeutycznego w momencie jego wystąpienia i zdiagnozowania. Żaden z proponowanych sposobów leczenia nie został oceniony w kontrolowanych badaniach klinicznych [1]. Charakter, ciężkość i zagrożenie życia związane z obu zespołami skłaniają do przeprowadzania kolejnych

badania i analiz, ponieważ liczba dowodów na istnienie związku przyczynowo - skutkowego między stosowaniem leku a wystąpieniem któregoś z zespołów jest ciągle skąpa.

Między innymi dokonano oceny przypadków zebranych w brytyjskiej bazie CPRD, w której zgromadzono dane o 13,3 milionach pacjentów. Informacje o nich od 1987 wpisują lekarze ogólni, uwzględniając dane demograficzne, rozpoznanie, opis objawów choroby, wyniki badań laboratoryjnych, przebiegu leczenia - skierowania pacjenta do specjalisty lub do szpitala, ordynowane leki. Analizowane dane dotyczyły 480 przypadków podejrzenia SJS lub TEN w latach 1995-2013. Potwierdzono istnienie związku między ekspozycją na lek a wystąpieniem zespołu SJS/TEN dla allopurinolu – ryzyko bezwzględne dla osób leczonych po raz pierwszy tym lekiem wynosiło 6,0/100 000 pacjentów oraz dla innych leków, szacując ryzyko bezwzględne na 4 przypadki/100 000 pacjentów rozpoczynających leczenie lekiem z grupy 5-aminosalicylanów (4,3 przypadki/100 000 dla chorych rozpoczynających leczenie sulfasalazyną i 3,8 przypadków/100 000 osób rozpoczynających leczenie mesalazyną), 1,9/100 000 chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami cyklooksygenazy oraz na 0,2 do 1,6/100 000 pacjentów zaczynających stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, fluoksetyny i mirtazepiny. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia tych zespołów przy rozpoczynaniu stosowania leków przeciwbólowych z grupy oksikamów oraz benzodiazepin, citalopramu, sertraliny, paroksetyny, wenlafaksyny, inhibitorów fosfodiesterazy-5. Nie brano pod uwagę antybiotyków i leków przeciwpadaczkowych, których związek z występowaniem obu zespołów oceniano w innym badaniu. W związku z tym, że baza CPRD tylko w rzadkich przypadkach uwzględnia leki dostępne bez recepty, w badaniu nie brano pod uwagę paracetamolu, ibuprofenu i diklofenaku, a także leków przeciwnowotworowych i dożylnie podawanych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu specjalistycznym, pomimo tego, że uprzednio zgłaszane były przypadki SJS/TEN po tych lekach [5].

Analizę związku przyczynowo-skutkowego dokonywano posługując się algorytmem ALDEN, narzędziem specjalnie przygotowanym do oceny zespołu Stevensa i Johnsona i zespołu Lyella. Ocena związku przyczynowo-skutkowego jest ważna nie tylko z punktu widzenia leczenia pacjenta (możliwość odstawienia leku, który spowodował działanie niepożądane), ale także z punktu widzenia oceny wartości leku.

Znane są różne metody oceny, większość z nich można podzielić na 3 kategorie. Są nimi ocena ekspercka, podejście probabilistyczne (racjonalne wnioskowanie statystyczne) i algorytmy. Ocena kliniczna jest pierwszym i obowiązkowym działaniem w codziennej praktyce klinicznej. Ma jednak swoje pułapki - subiektywizm, brak standaryzacji, które prowadzą do nie najlepszej powtarzalności wyników. Sam proces decyzyjny nie jest wyraźnie zdefiniowany/transparentny. W zależności od wiedzy i doświadczenia ekspert dokonujący analizy przypadku może brać pod uwagę różne czynniki. Metoda probabilistyczna wymaga stosowania modeli trudnych do dopasowania do rutynowej praktyki. Metoda algorytmu wydaje się łatwiejsza do stosowania w praktyce. Opiera się na drzewku decyzyjnym lub przyporządkowaniu poszczególnym kryteriom punktacji. Podsumowanie punktacji daje wynik określający siłę związku przyczynowo-skutkowego. Większość algorytmów bierze pod uwagę 5 kryteriów:

- czy lek został przyjęty zanim pojawiły się działania niepożądane (challenge)?
- czy objawy ustąpiły po odstawieniu leku (positive dechallenge)?
- czy objawy znowu wystąpiły po ponownym podaniu leku (positive rechallenge)?
- czy takie same/podobne objawy zostały opisane w piśmiennictwie?
- czy istnieją inne wyjaśnienia pojawienia się reakcji, alternatywne w stosunku do leków?

Proponowane metody są albo ogólne (przeznaczone do oceny wszystkich reakcji i wszystkich leków) albo specyficzne (ukierunkowane na ocenę konkretnej reakcji czy wybranego leku). Posługując się algorytmem ALDEN (Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis) oprócz wyżej cytowanych kryteriów należy wziąć pod uwagę, czy lek w momencie ujawnienia się objawów był jeszcze obecny w organizmie. Dane takie rzadko są dostępne (wyniki oznaczeń stężenia leku w krwi lub tkankach). Wówczas bierze się pod uwagę biologiczny okres półtrwania danego leku i szacuje się, czy został on wyeliminowany z organizmu, czy może być jeszcze obecny. Przy bardziej konserwatywnym podejściu bierze się pod uwagę choroby nerek czy wątroby oraz rozważa się możliwe interakcje lekowe - o ile pacjent zażywał kilka leków. Sprawdza się także, czy chory w przeszłości przyjmował już lek, który podejrzewa się o wywołanie zespołu i czy wówczas

u pacjenta występowały czy nie działania niepożądane. W związku z tym, że za czynnik ryzyka przyjęto pierwszą ekspozycję na lek i pierwsze tygodnie jego podawania, uznano, że brak działań niepożądanych przy ekspozycji na dany lek w przeszłości (tzw. negative prechallenge) zmniejsza prawdopodobieństwo istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a wystąpienie zespołu SJS lub zespołu Lyella [6]. Z badań wynika, że zespoły te w większości przypadków występują jako powikłanie pierwszego podania danego leku [7].

Korzystanie z algorytmu wymaga zatem dostępu do wyczerpujących danych, precyzyjnie opisanej historii choroby, wyników oznaczeń stężeń leków, dodatkowych informacji o wydolności narządów przed wystąpieniem zespołu, znajomości daty rozpoczęcia podawania leku, daty wystąpienia objawów itd.

Szczegóły algorytmu ALDEN podaje tabela 1 [6].

Tabela 1. Szczegóły algorytmu ALDEN

Kryterium	Wartość odpowiadająca sile związku przyczynowo-skutkowego	Zastosowane zasady
Różnica czasu pomiędzy początkiem przyjmowania leku a wystąpieniem reakcji	Wartość + 3 - wartość sugerująca istnienie związku/wskazująca na istnienie związku (ang. suggestive)	Różnica czasu od 5 do 28 dni
	Wartość +2 - wartość kompatybilna/zgodna, przemawiająca za istnieniem związku (ang. compatible)	Różnica czasu od 29 do 56 dni
	Wartość +1 -związek możliwy (ang. likely)	Różnica czasu od 1 do 4 dni
	Wartość - 1 - związek wątpliwy/mało prawdopodobny (ang. unlikely)	Różnica czasu powyżej 56 dni
	Wartość -3 - związek wykluczony (ang. excluded)	Rozpoczęto przyjmowanie leku w dniu wystąpienia objawów lub w następnych dniach. W przypadku występowania w przeszłości reakcji na lek zmiana punktacji dotyczy: następujących wartości +3 – różnica od 1 do 4 dni +1 - od 5 do 56 dni

<p>Obecność leku w organizmie</p>	<p>Wartość 0 Nie budząca wątpliwości obecność leku w organizmie</p> <p>Wartość -1 Obecność leku w organizmie wątpliwa</p> <p>Wartość -3 Obecność leku w organizmie wykluczona</p>	<p>Lek przyjmowany do czasu wystąpienia objawów lub czas od zaprzestania przyjmowania leku jest krótszy od pomnożonego przez 5 biologicznego okresu półtrwania. Przy obliczeniach bierze się pod uwagę wydolność nerek - o ile lek lub jego metabolity wydalane są głównie przez nerki lub wydolność wątroby przy eliminacji leku i jego metabolitów głównie przez ten narząd</p> <p>Czas od zaprzestania przyjmowania leku do wystąpienia objawów jest dłuższy od pomnożonego przez 5 biologicznego okresu półtrwania. U pacjenta występowało zaburzenie czynności nerek lub wątroby lub podejrzewa się interakcję lekową (w tym samym czasie chory stosował więcej niż 5 leków)</p> <p>Czas od zaprzestania przyjmowania leku do wystąpienia objawów jest dłuższy od pomnożonego przez 5 biologicznego okresu półtrwania. U pacjenta nie stwierdzono zaburzeń czynności nerek lub wątroby, nie występowały też interakcje lekowe.</p>
<p>Przyjmowanie tego samego leku w przeszłości (prechallenge)/ponowne podanie leku (rechallenge)</p>	<p>Wartość +4 Pozytywna reakcja, specyficzna dla choroby i leku</p> <p>Wartość +2 Pozytywna reakcja specyficzna dla choroby lub leku</p> <p>Wartość +1 Pozytywna reakcja niespecyficzna</p> <p>Wartość 0 Nie podano leku w przeszłości/brak danych, czy podano lek w przeszłości</p> <p>Wartość -2</p>	<p>Wystąpienie zespołu SJS/TEN po stosowaniu tego samego leku</p> <p>Wystąpienie SJS/TEN po zastosowaniu leku z tej samej grupy lub inna reakcja na ten sam lek</p> <p>Inna reakcja na zastosowanie podobnego leku (leku z tej samej grupy)</p> <p>Brak informacji na temat ekspozycji na lek w przeszłości</p> <p>Ekspozycja na lek bez reakcji (przyjmowanego wcześniej lub obecnie)</p>
<p>Odstawienie leku (dechallenge)</p>	<p>Wartość 0</p> <p>Wartość -2</p>	<p>Zaprzestano przyjmowania leku (lub brak danych na ten temat)</p> <p>Lek jest nadal przyjmowany bez reakcji niepożądanych</p>

<p>Typ leku (dostępne informacje o związku leku z rozwojem zespołu SJS/TEN)</p>	<p>Wartość +3 Istnienie silnej zależności</p> <p>Wartość +2 Istnienie zależności</p> <p>Wartość +1 Podejrzenie istnienia zależności</p> <p>Wartość 0 Zależność nieznaną</p> <p>Wartość -1</p>	<p>Z danych z badań kliniczno-kontrolnych wynika nie budząca wątpliwości zależność przyczynowo-skutkowa między stosowaniem leku a wystąpieniem zespołu SJS/TEN</p> <p>Z danych z badań kliniczno-kontrolnych wynika możliwość istnienia związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a wystąpieniem zespołu SJS/TEN, ale ryzyko wystąpienia zespołu jest mniejsze niż w poprzednim przypadku</p> <p>Z uprzednio zgłaszanych przypadków wnioski co do istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a wystąpieniem zespołu SJS/TEN są niejednoznaczne. Kwestia istnienia bądź nie tej zależności wymaga dalszych badań</p> <p>Brak publikacji na temat związku między lekiem a występowaniem zespołu SJS-TEN</p> <p>Brak dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją z uprzednio prowadzonych badań, z odpowiednio liczebną grupą kontrolną</p>
<p>Inne przyczyny</p>	<p>Wartość -1 Zależność możliwa</p>	<p>Klasyfikacja wszystkich leków od najwyższego do najniższego pośredniego wyniku.</p> <p>Jeżeli dla co najmniej jednego leku wynik wynosi >3 punktów, obejmujący 1 punkt składający się na wynik dla każdego z pozostałych leków przyjmowanych przez pacjenta, to istnienie innej przyczyny jest bardziej prawdopodobne</p>
<p>Podsumowanie wartości liczbowych</p>	<p>Od -12 do +10</p>	<p>Wartość < 0, związek bardzo wątpliwy/ bardzo mało prawdopodobny (very unlikely)</p> <p>Wartość pomiędzy 0 a +1 związek wątpliwy/mało prawdopodobny, (unlikely)</p> <p>Wartość pomiędzy +2 a +3 związek możliwy (possible)</p> <p>Wartość pomiędzy +4 a +5 związek prawdopodobny (probable)</p> <p>Wartość +6 lub większa od +6 związek bardzo prawdopodobny (very probable)</p>

Pomimo tego, że zespół Stevensa i Johnsona i zespół Lyella należą do rzadko występujących powikłań farmakoterapii do Departamentu Monitorowania Niepożądaných Działań Produktów Leczniczych przesyłane są przypadki takich powikłań. Poniżej przedstawiamy kilka przykładów nadesłanych przez lekarzy.

Pierwszy przypadek z roku 2017 dotyczył nimesulidu. Zgłoszenie dotyczyło 76 letniej kobiety o masie ciała 53 kg, wzroście 144 cm, która zażyła nimesulid w dawce 0,2 g z powodu choroby stawu. W dniu przyjęcia leku u chorej stwierdzono zespół Stevensa i Johnsona. Pacjentka została hospitalizowana, powróciła do zdrowia bez trwałych następstw. Przypadek został oceniany jako ciężki i spodziewany - SJS jest powikłaniem opisanym w informacji o leku. Wątpliwości budzi jednak fakt wystąpienia objawów w dniu zażycia leku.

W roku 2017 do unijnej bazy danych nadesłano 3 przypadki zespołu Stevensa i Johnsona u pacjentów leczonych nimesulidem.

01.01.2017-31.12.2017:

Active Substance (High Level)		NIMESULIDE	
		Recorded Medicinal Product (High Level)	NIMESULIDE
Reaction SOC	Reaction PT		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome		3

W 2 przypadkach nimesulid był jedynym stosowanym lekiem.

Drugi przypadek z 2017 roku dotyczył 10 letniego chłopca o masie ciała 27 kg i wzroście 131 cm z zespołem śluzówkowo-skórno-węzłowym (choroba Kawasaki). Chłopiec 4 miesiące zażywał kwas acetylosalicylowy w dawce 150 mg na dobę. W czwartym miesiącu stosowania kwasu acetylosalicylowego przez trzy dni otrzymywał ibuprofen, z powodu gorączki w przebiegu infekcji wirusowej. Nie podano informacji o dawce leku. Po kilku dniach (dokładnej daty nie podano) u dziecka wystąpił zespół Stevensa i Johnsona. Z tego powodu chłopca przyjęto do szpitala. Lekarz ocenił przypadek jako ciężki. Pacjent wrócił do zdrowia bez trwałych następstw. Zespół Stevensa i Johnsona jest działaniem spodziewanym w odniesieniu do ibuprofenu.

W roku, z którego pochodzi zgłoszenie do bazy EVDAS przekazano 22 przypadki opisujące chorych,

u których rozwinął się zespół Stevensa i Johnsona po stosowaniu kwasu acetylosalicylowego.

01.01.2017-31.12.2017:

Active Substance (High Level)		ACETYLSALICYLIC ACID	
		Active Substance (High Level)	ACETYLSALICYLIC ACID
Reaction SOC	Reaction PT		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome		22

Tylko w opisanym powyżej zgłoszeniu kwas acetylosalicylowy był podawany łącznie z ibuprofenem.

Jeżeli chodzi o zgłoszenia dotyczące zespołu Stevensa i Johnsona u chorych stosujących ibuprofen to przekazano ich 38 w roku 2017.

01.02.2017-31.12.2017:

Active Substance (High Level)		IBUPROFEN	
		Active Substance (High Level)	IBUPROFEN
Reaction SOC	Reaction PT		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome		38

W 16 przypadkach ibuprofen był podawany jako pojedynczy lek, w pozostałych był jednym z kilku stosowanych jednocześnie.

Kolejny przypadek nadesłany w 2017 roku dotyczył 41 letniego mężczyzny z zapaleniem płuc leczonego przez 6 dni ciprofloksacyną w dawce 2 razy 400 mg podawanej dożylnie. Pierwszego dnia antybiotykoterapii u pacjenta stwierdzono zmiany, które zostały zdiagnozowane jako zespół Stevensa i Johnsona. Początkowo u pacjenta wystąpiły zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej i gardła, następnie zaobserwowano spękanie naskórka warg, języka, błony śluzowej jamy ustnej, ból całej jamy ustnej i gardła, odynophagię w trakcie połykania (nawet połykania wody), ropną wydzielinę i zaczerwienienie spojówek obu oczu. Mężczyzna został poddany leczeniu szpitalnemu. W czasie przeprowadzania oceny pacjent był w trakcie leczenia. Reakcja oceniona została jako

ciężka i spodziewana. Wątpliwości budzi fakt wystąpienia objawów już w dniu rozpoczęcia antybiotykoterapii. Jeżeli przyjąć, że powodem rozwoju zespołu Stevensa i Johnsona była ciprofloksacyna, to należało natychmiast przerwać jej stosowanie, które było kontynuowane jeszcze przez parę dni.

W roku 2017 bazę wzbogacono o 107 opisów przypadków chorych leczonych ciprofloksacyną, u których rozpoznano zespół Stevensa i Johnsona.

01.01.2017-31.12.2017:

Active Substance (High Level)	CIPRO-FLOXACIN						
		Active Substance	CIPROFLOXACIN	CIPRO-FLOXACIN HYDRATED	CIPRO-FLOXACIN HYDRO-CHLORIDE	CIPRO-FLOXACIN HYDRO-CHLORIDE MONOHYDRATE	CIPROFLOXACIN LACTATE
Reaction SOC	Reaction PT						
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome						

Tylko w 16 zgłoszeniach ciprofloksacyna była jedynym podejrzanym lekiem.

W roku 2018 zgłoszono przypadek 33-letniego mężczyzny o masie ciała 75 kg i wzroście 189 cm, który z powodu infekcji leczony był przez trzy doby amoksyliną (dawki leku nie podano). Czwartego dnia u pacjenta wystąpiła wysypka na skórze i błonach śluzowych oraz zapalenie spojówek. Rozpoznano zespół Stevensa i Johnsona. Mężczyzna był hospitalizowany. Po podaniu steroidów i miejscowej terapii zleconej przez okulistę i dermatologa nastąpiła znacząca poprawa. W czasie gdy przypadek był oceniany pacjent był jeszcze w trakcie leczenia objawów. Przypadek oceniono jako ciężki i spodziewany. W tym przypadku przerwano podawanie leku, gdy pojawiły się objawy zespołu.

W roku 2018 przekazano 32 zgłoszenia opisujące zespół Stevensa i Johnsona u pacjentów, którzy otrzymywali amoksylinę.

01.01.2018-31.12.2018:

Active Substance (High Level)		AMOXICILLIN	
		Active Substance (High Level)	AMOXICILLIN
Reaction SOC	Reaction PT		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome		32

Tylko w 12 przypadkach amoksylicyna była jedynym stosowanym lekiem.

Inny przypadek zgłoszony w tym samym roku dotyczył 92-letniego mężczyzny o masie ciała 57 kg i wzroście 160 cm, który z powodu ostrego zapalenia gardła leczony był doksycyliną w dawce 2 razy 100 mg, doustnie przez 7 dni. W szóstej dobie u mężczyzny rozpoznano zespół Stevensa i Johnsona. Chorego hospitalizowano. Przypadek oceniono jako ciężki i spodziewany. W czasie analizy przypadku pacjent był w trakcie leczenia objawów.

W bazie EVDAS znajduje się tylko jeden przypadek o zależności między podaniem doksycykliny i wystąpieniem zespołu Stevensa i Johnsona.

Ostatni przykład, z 2019 roku, to przypadek 66-letniego mężczyzny leczonego przez 2 miesiące z powodu padaczki karbamazepiną. Po tym czasie wystąpił zespół Stevens-Johnsona. Pacjent powrócił do zdrowia. Przypadek został oceniony jako ciężki i spodziewany. W roku 2019 (biorąc pod uwagę tylko 2 miesiące) nadesłano już 24 opisy zespołu Stevensa i Johnsona u chorych leczonych karbamazepiną.

01.01.2019-04.03.2019:

Active Substance (High Level)		CARBAMAZEPINE	
		Active Substance (High Level)	CARBAMAZEPINE
Reaction SOC	Reaction PT		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Stevens-Johnson syndrome		24

W 12 zgłoszeniach karbamazepina była jedynym stosowanym lekiem.

Wszystkie opisane powyżej polskie przypadki są typowe, związane są z podaniem leków niosących za sobą ryzyko wystąpienia SJS i TEN. Ocenione zostały przy pomocy metody klinicznej/eksperyckiej. Znajomość innych metod oceny jest przydatna, pozwala też na spojrzenie na daną reakcję z nieco innej perspektywy. Trzeba jednak wyraźnie zaznaczyć, że jakość oceny, a nawet sama możliwość dokonania oceny zależy od kompletności danych. Brak szczegółów np. daty rozpoczęcia i zakończenia przyjmowania leku czy daty wystąpienia objawów nie pozwala na skorzystanie z algorytmu. Z tego powodu metoda ekspercka, choć obciążona wadami wydaje się najbardziej uniwersalna.

Piśmiennictwo

1. Marzano A.V et al. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. Eur J of Intern Med (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.017>
2. Łoboda J. i wsp.: Zespół Stevensa–Johnsona oraz zespół toksycznej nekrolizy naskórka – na podstawie piśmiennictwa. Przegląd Lekarski 2015, 72,1, 35-38
3. Chłystowska M i wsp. Zespół Stevensa-Johnsona w świetle danych z piśmiennictwa i badań własnych. Medycyna Wieku Rozwojowego, 2008, XII, 3: 799-803
4. Pawełczyk T i wsp. Toksyczna nekroliza naskórka u pacjenta z chorobą afektywną dwubiegunową leczonego lamotryginą. Psychiatr Psychol Klin.2010; 10 106-114
5. Frey N. et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Commonly Prescribed Drugs in Outpatient Care other than Anti-Epileptic Drugs and Antibiotics: A Population-Based Case-Control Study. Drug Safety Published online 16 August 2018
6. Sassolas B. et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison with Case- Control Analysis. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol 88, No, 60-68, 1 July 2010/www.nature.com/cpt
7. Frey N et al. Validation of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis diagnosis in the Clinical Practice Research Datalink. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2017; 26: 429-436

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

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

Iwona Drygała

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 września 2018 r. do marca 2019 r.

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

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from September 2018 to March 2019.

Zgodnie z Rozporządzeniem Wykonawczym Komisji (UE) nr 520/2012, z dnia 19 czerwca 2012 r., sygnał oznacza informację pochodzącą z jednego lub wielu źródeł, w tym z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, z których wynika nowy, potencjalny związek przyczynowy lub nowy aspekt znanego związku pomiędzy interwencją a zdarzeniem lub zestawem powiązanych zdarzeń, niepożądanych lub korzystnych i która zostanie uznana za wystarczająco prawdopodobną, aby uzasadnić działanie weryfikacyjne.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonuje wstępnej analizy i oceny stopnia ważności sygnałów oraz ich wpływie na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku. W przypadku gdy uzna za konieczne podjęcie dalszych działań, przeprowadzana jest dalsza ocena i wypracowuje się porozumienie dotyczące wszelkich wynikających z niej działań odnośnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w okresie odpowiadającym zakresowi i istotności sprawy. Każdego miesiąca Eu-

ropejska Agencja Leków publikuje przegląd zawierający wszystkie sygnały omawiane podczas ostatniego spotkania PRAC i zalecenia dla każdego z nich. Przegląd dotyczy leków zatwierdzonych centralnie i na szczeblu krajowym.

Rekomendacje PRAC mogą zawierać każde z poniższych lub połączenie kilku zaleceń:

- brak konieczności dalszej oceny lub podjęcia działań innych niż rutynowe środki minimalizacji ryzyka;
- potrzeba dodatkowych informacji:
 - podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć dodatkowe dane;
 - podmiot odpowiedzialny powinien odnieść się do sygnału w następnym raporcie PSUR lub przedłożyć raport PSUR ad hoc;
 - EMA lub państwa członkowskie, stosownie do okoliczności, powinny gromadzić dalsze informacje (np. za pośrednictwem nieformalnego

wniosku) lub przeprowadzać dodatkowe analizy w EudraVigilance lub innych źródłach danych;

- należy zasięgnąć opinii innych komitetów naukowych lub grup ekspertów;
- potrzeba działań regulacyjnych:
 - informacje o produkcie i / lub plany zarządzania ryzykiem (RMP) powinny być aktualizowane poprzez zmiany porejestacyjne;
 - podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć dodatkowe środki minimalizacji ryzyka, takie jak przygotowanie materiałów edukacyjnych lub rozpowszechnienie bezpośredniej komunikacji z pracownikami ochrony zdrowia (DHPC);
 - państwa członkowskie lub Komisja, stosownie do przypadku, powinny wszcząć procedurę arbitrażową;
- Powinna mieć miejsce kontrola systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- Wszelkie inne odpowiednie działania niewymienione powyżej.

Zalecenia PRAC dotyczące działań regulacyjnych są przekazywane:

- **do zatwierdzenia** Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), jeżeli sygnał dotyczy leku zarejestrowanego centralnie;
- **w celach informacyjnych** do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedury Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) jeśli sygnał dotyczy leku dopuszczonego do obrotu przez organy krajowe.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków jest dostępna lista wszystkich sygnałów omawianych przez PRAC od września 2012 r. Począwszy od stycznia 2015 r., Agencja publikuje zalecenia dotyczące aktualizacji informacji o produkcie które przetłumaczone są na wszystkie oficjalne języki urzędowe Unii Europejskiej (UE), a także język norweski i islandzki. Następnie oczekuje się, że podmioty odpowiedzialne podejmą działania zgodnie z zaleceniami PRAC. Harmonogram zalecany przez PRAC w celu przedłożenia zmian po ocenie sygnału ma zastosowanie zarówno do produktu referencyjnego, jak i generycznych produktów leczniczych, chyba że określono inaczej.

Każdy potencjalny sygnał zostaje ujęty w systemie obserwacji (Pharmacovigilance Issues Tracking Tool - EPITT) zarządzanym przez Agencję i przekazany następnie do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

Niniejszy dokument zawiera przegląd zaleceń przy-

jętych przez Komitet w sprawie sygnałów omawianych podczas spotkań przeprowadzonych w okresie od września 2018 r. do marca 2019 r.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 3-6 września 2018 r.

Alemtuzumab - zakażenie wirusem cytomegalii (EPITT nr 19193)

Zmiany nastąpiły w punkcie 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) oraz 4.8 (*działania niepożądane*) ChPL.

Wśród osób leczonych produktem LEMTRADA zgłaszano zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), w tym przypadki reaktywacji wirusa. Większość z nich wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia można rozważyć ocenę statusu serologicznego pacjenta zgodnie z miejscowymi wytycznymi. Częstotliwość występowania nowego działania niepożądanego określono jako „rzadko”.

Fumaran dimetylu (Tecfidera) - immunologiczna plamica małopłytkowa i trombocytopenia (EPITT nr 19192)

Dodano nowe działanie niepożądane do punktu 4.8 (*działania niepożądane*) ChPL, trombocytopenia, z częstością występowania „niezbyt często”.

Duloksetyna - śródmiąższowa choroba płuc (EPITT nr 19175)

Zmiany dotyczą punktu 4.8 (*działania niepożądane*) ChPL.

W części dotyczącej zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia wpisano „śródmiąższowa choroba płuc” oraz „eozynofilowe zapalenie płuc” z częstością występowania w obu przypadkach określoną jako „rzadko”.

Fluorochinolony do stosowania ogólnego i wziewnego⁶ - tętniak aorty i rozwarstwienie aorty (EPITT nr 18651)

Aktualizacji dokonano w punkcie 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) ChPL.

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwie-

1. (Cyprofloksacyna; flumechina; lewofloksacyna; lomefloksacyna; moksyfloksacyna; norfloksacyna; ofloksacyna; pefloksacyna; prulifloksacyna; rufloksacyna)

nia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku. Z tego względu u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayashu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, potwierdzona miażdżycza tętnic) fluorochinolony można stosować jedynie po poprzedniej starannej ocenie spodziewanych korzyści do dającego się przewidzieć ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia. Należy uwrażliwić pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w szpitalnym oddziale ratunkowym. Brak danych na temat częstości tych powikłań.

Hydrochlorotiazyd (HCTZ) lek moczopędny – nowotwór złośliwy skóry (EPITT nr 19138)

Zmiany wprowadzono w punkcie 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*), 4.8 (*działania niepożądane*) oraz 5.1 (*właściwości farmakodynamiczne*) ChPL.

Dodano nowe działanie niepożądane „nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry” o nieznanym częstości występowania.

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawonokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie

narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę skóry. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ.

Ipilimumab – zakażenie wirusem cytomegalii w obrębie układu pokarmowego (EPITT nr 19207)

Zmiany dotyczyły punktu 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) ChPL.

Po dopuszczeniu leku do obrotu opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej. Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego, należy wykonać odpowiednie badanie kału w celu wykluczenia etiologii zakaźnej lub innej.

Po wykluczeniu innych przyczyn, w tym zakażenia (reaktywacji zakażenia) wirusem cytomegalii (CMV), ocenianego metodą PCR wirusa w próbce z biopsji, i zakażenia innymi wirusami, bakteriami lub pasożytami, u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej, należy rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego.

- Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 1-4 października 2018 r.

Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim (DAAV)⁷ wskazane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C – zaburzenia glikemii (EPITT nr 19234)

W punkcie 4.4 ChPL zalecono specjalne środki ostrożności dla pacjentów z cukrzycą stosujących wyżej wymienione leki. Po rozpoczęciu leczenia może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, a tok leczenia cukrzycy należy w razie konieczności modyfikować. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAAV, ang. direct acting antiviral).

2. (Daklatazwir; dazabuwir; elbazwir + grazoprewir; glekaprewir + pibrentazwir; ledipazwir + sofosbuwir; ombitazwir + paryteprewir + rytonawir; sofosbuwir; sofosbuwir + welpatazvir; sofosbuwir + welpatazvir + woksylaprewir)

Dolutegrawir – ocena wstępnych danych z badania obserwacyjnego dotyczącego przebiegu ciąży u kobiet zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (EPITT nr 19244).

Zmiany dotyczą punktu 4.6 (*wpływ na płodność, ciążę i laktację*) ChPL.

Wstępne dane z badań obserwacyjnych świadczyły o zwiększonej częstości występowania wad cewy nerwowej u matek leczonych w momencie poczęcia dolutegrawirem (0,9%), w porównaniu z matkami leczonymi lekami innymi niż dolutegrawir (0,1%).

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji mieści się w przedziale od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń (0,05-0,1%). Ponieważ wady cewy nerwowej pojawiają się w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju płodu (gdy cewy nerwowe są zamknięte), to ryzyko dotyczyłoby kobiet leczonych dolutegrawirem w czasie poczęcia i we wczesnym okresie ciąży. Ze względu na ryzyko wad cewy nerwowej, dolutegrawiru nie należy stosować w pierwszym trymestrze, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Ponad 1000 wyników uzyskanych w grupie kobiet w ciąży leczonych w drugim i trzecim trymestrze, wskazuje na brak dowodów na zwiększone ryzyko wad rozwojowych i szkodliwe działanie na płód czy noworodka. Ponieważ jednak mechanizm, za którego pośrednictwem dolutegrawir może wpływać na ciążę u ludzi, jest nieznany, nie można potwierdzić bezpieczeństwa stosowania w drugim i trzecim trymestrze. Dolutegrawir można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści uzasadniają możliwe do przewidzenia ryzyko dla płodu.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia dolutegrawirem powinna wykonać test ciążowy. Kobiety w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Hormonalne środki antykoncepcyjne⁸ – skłonności samobójcze po stosowaniu środków antykoncepcyj-

3. (Chlormadynon + estradiol; octan chlormadynonu + etynyloestradiol; estrogeny skoniugowane + medrogeston; estrogeny skoniugowane + octan medroksyprogesteronu; estrogeny skoniugowane + norgestrel; cyproteron + etynyloestradiol; octan cyproteronu + walerianian estradiolu; dezogestrel; dezogestrel + etynyloestradiol; dienogest + estradiol; dienogest + etynyloestradiol; drospirenon + estradiol; drospirenon + etynyloestradiol; estradiol + estriol + lewonorgestrel; estradiol + gestoden; estradiol + lewonorgestrel; estradiol + octan medroksyprogesteronu; estradiol + octan nomegestrolu; estradiol + noretysteron; estradiol + norgestymat; estradiol (17-beta) + progesteron; estradiol (17-beta) + trimegeston; walerianian estradiolu + norgestrel; etynyloestradiol + etonogestrel; etynyloestradiol + etynodiol; etynyloestradiol + gestoden; etynyloestradiol + gestoden; etynyloestradiol + lewonorgestrel; etynyloestradiol + linestrenol; etynyloestradiol + noretysteron; etynyloestradiol + norgestymat; etynyloestradiol + norgestrel; lewonorgestrel + etynyloestradiol; etynyloestradiol; lewonorgestrel; medroksyprogesteron; mestranol + noretysteron; nomegestrol; norelgestromin + etynyloestradiol; noretysteron)

nych po ostatniej publikacji (EPITT nr 19144)

Zmiany nastąpiły w punkcie 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) ChPL.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Teryflunomid – dyslipidemia (EPITT nr 19227)

Punkt 4.8 ChPL uaktualniono o nowe działanie niepożądane, dyslipidemię, o nieznanym częstości występowania.

- Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 29-31 października 2018 r.

Takrolimus, do stosowania ogólnego – wirusowe zapalenie wątroby typu E (EPITT nr 19246)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) ChPL.

Dodano informację, że pacjenci leczeni preparatami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe). Wśród tych chorób znajdują się takie, jak nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) związana z zakażeniem wirusem JC. Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenia wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe).

Ksylometazolina – ciężka arytmia komorowa u pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT (EPITT nr 19242)

Punkt 4.4 uaktualniono o zapis „Pacjenci z zespołem wydłużonego odstępu QT leczeni ksylometazoliną mogą być w większym stopniu narażeni na ciężkie arytmie komorowe”.

- Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 26-29 listopada 2018 r.

Kanagliflozyna; dapagliflozyna; empagliflozyna; ertugliflozyna – zgorzel Fourniera (EPITT nr 19308)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL. Do działań niepożądanych dodano zgorzel Fourniera (ZF). Jest to infekcyjne, martwicze zapalenie powięzi okolic zewnętrznych narządów płciowych, krocza i okołoodbytniczej, które zwykle występuje u mężczyzn, ale może również mieć miejsce u kobiet i dzieci.

W punkcie 4.4 ChPL dodano informację, że w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu X i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Częstość występowania jest nieznana.

Karbimazol; tiamazol – nowe informacje dotyczące znanego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych i zaburzeń u noworodka w przypadku narażenia w okresie płodowym (EPITT nr 19238)

Zaktualizowano punkty 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) oraz 4.6 (*wpływ na płodność, ciążę i laktację*) ChPL.

W pozycji dotyczącej środków ostrożności dodano informację o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia. Zastosowanie powyższych substancji leczniczych u kobiet w ciąży można rozważyć wyłącznie po przeprowadzeniu indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli stosuje się je w okresie ciąży, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę, bez dodatkowego podawania hormonów tarczycy. Na podstawie doświadczeń związanych ze stosowaniem u ludzi, pochodzących z badań epidemiologicznych i ze spontanicznych zgłoszeń, podejrzewa się, że karbimazol oraz tiamazol, powodują wrodzone wady rozwojowe, jeśli podawane są w okresie ciąży, a zwłaszcza w jej

pierwszym trymestrze i w dużych dawkach. Notowano takie wady rozwojowe, jak wrodzona aplazja skóry, wady rozwojowe twarzoczaszki (zarośnięcie nozdrzy tylnych, dysmorfia twarzy), przepuklina pępowinowa, zarośnięcie przełyku, nieprawidłowe zmiany przewodów pępowinowo-jelitowego oraz ubytek przegrody międzykomorowej. Jeśli karbimazol stosuje się w okresie ciąży, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu matki, płodu i noworodka.

Karbimazol; tiamazol – zapalenie trzustki (EPITT nr 19274)

Zaktualizowano punkt 4.3 (*przeciwwskazania*), 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) oraz 4.8 (działania niepożądane) ChPL.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ostrego zapalenia trzustki u pacjentów otrzymujących karbimazol lub jego czynny metabolit, tiamazol. Jeśli u pacjenta wystąpi ostre zapalenie trzustki, należy natychmiast przerwać podawanie karbimazolu. Nie podawać karbimazolu pacjentom, u których w przeszłości wystąpiło ostre zapalenie trzustki po podaniu karbimazolu lub jego czynnego metabolitu, tiamazolu. Ponowne narażenie na lek może spowodować nawrót ostrego zapalenia trzustki ze skróconym czasem do wystąpienia powyższych objawów.

Certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliksymab – liszajowate reakcje skórne (EPITT nr 19128)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych. reakcji liszajowatych, z częstością występowania „rzadko”.

Dulaglutyd; eksenatyd; liraglutyd – cukrzycowa kwasica ketonowa (EPITT nr 19237)

Powyzsza zmiana dotyczy punktów 4.2 (*dawkowanie i sposób podawania*) oraz 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) ChPL dla następujących produktów leczniczych: Trulicity (dulaglutyd), Byetta (eksenatyd), Bydureon (eksenatyd), Victoza (liraglutyd) oraz Saxeda (liraglutyd).

W zaleceniu zwrócono uwagę, że wspomniane preparaty nie zastępują insuliny. W przypadku stosowania wspomnianych leków w leczeniu uzupełniającym konieczne jest samodzielne kontrolowanie przez pacjenta stężenia glukozy we krwi, w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylmocznika lub insuliny, zwłaszcza gdy zmniejszono dawkę insuliny. Należy

stopniowo zmniejszać dawki insuliny. Ponadto u pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny.

Peryndopryl – objaw Raynauda (EPITT nr 19248)

Zmiana dotyczy dodania nowego działania niepożądanego, w punkcie 4.8 ChPL, objaw Raynauda, o nieznaney częstotści występowania.

- Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 14-17 stycznia 2019 r.

Biotyna - interferencja w klinicznych badaniach laboratoryjnych (EPITT nr 19156)

Rekomendacja dotyczy produktów leczniczych do stosowania doustnego, zawierających ≥ 150 mikrogramów biotyny na jednostkę dawki i produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego, zawierających ≥ 60 mikrogramów na jednostkę dawki.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o możliwym negatywnym wpływie biotyny na prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Biotyna może wpływać na badania laboratoryjne oparte na interakcji biotyny i streptawidyny, prowadząc do fałszywie obniżonych lub fałszywie podwyższonych wyników badań, w zależności od próby. Ryzyko interferencji jest większe u dzieci i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wzrasta w przypadku większych dawek. Interpretując wyniki badań laboratoryjnych należy wziąć pod uwagę możliwą interferencję biotyny, zwłaszcza jeżeli obserwuje się brak zgodności z prezentacją kliniczną (np. wyniki badania tarczycy imitujące wyniki wskazujące na chorobę Gravesa-Basedowa u przyjmujących biotynę pacjentów bez objawów tej choroby lub fałszywie negatywne wyniki testów troponinowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego przyjmujących biotynę). W przypadkach, w których podejrzewa się wystąpienie interferencji, należy wykonać alternatywne, niepodatne na interferencję z biotyną, badania, jeżeli są one dostępne.

Gabapentyna – dysfagia (EPITT nr 19296)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL. Dodano nowe działanie niepożądane, dysfagia (trudności z połknięciem), z częstością występowania „niezbyt często”.

- Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 12-15 marca 2019 r.

Niwolumab – niedoczynność przytarczyc (EPITT nr 19310)

Do punktu 4.4 (*specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) oraz 4.8 (*działania niepożądane*) ChPL, dodano nowe działania niepożądane, niedoczynność przytarczyc. Częstość występowania jest nieznaną.

Paracetamol – stosowanie paracetamolu u kobiet w ciąży oraz wpływ na rozwój układu nerwowego i układu moczowopłciowego dziecka (EPITT nr 17796)

Do punktu 4.6 (*wpływ na płodność, ciążę i laktację*) ChPL, dodano informację o niejednoznacznych wnioskach wynikających z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu in utero. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, tylko jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas.

Zaktualizowano punkt 5.3 (przedkliniczne dane o bezpieczeństwie) ChPL. Konwencjonalne badania kliniczne, w pełni zgodne z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Materiały źródłowe

1. <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/postauthorisation/pharmacovigilance/signal-management>
2. <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ.L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
3. <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF>
4. <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/postauthorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

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

Iwona Drygała

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

Joanna Bokus

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 Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od lipca 2018 r. do marca 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 July 2018 to March 2019, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od lipca 2018 r. do marca 2019 r.

Produkty lecznicze zawierające metamizol

W dniu 13 grudnia 2018 r., po dokonaniu przeglądu danych produktów leczniczych zawierających metamizol wskazany do stosowania w bólach różnego pochodzenia o dużym nasileniu oraz gorączce, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne, EMA zaleciła harmonizację maksymalnej dobowej dawki i przeciwwskazań do jego stosowania w ciąży lub kobiet karmiących piersią w odniesieniu do wszystkich produktów dopuszczonych do obrotu na rynku UE. Zalecenie dotyczyło zlikwidowania niespójności w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metamizol, dostępnych w wielu państwach członkowskich UE w celu leczenia silnego bólu i gorączki, których nie można kontrolować za pomocą innych metod leczenia. Przegląd został przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych (CHMP) na wniosek Polski. Agencja dokonała przeglądu dostępnych informacji na temat sposobu dystrybucji leku w organizmie, jego działania i ograniczonych danych dotyczących jego wpływu na płód lub niemowlę karmione pier-

sią. Zalecenia EMA obejmują ustalenie maksymalnej dawki pojedynczej przyjmowanej doustnie - 1000 mg, do 4 razy dziennie (maksymalna dawka dobową 4000 mg), u pacjentów w wieku od 15 lat. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i można ją zwiększyć tylko w razie konieczności. Maksymalna dawka dobową podawana we wstrzyknięciu nie powinna przekraczać 5000 mg. Dawki u młodszych pacjentów powinny zostać wyliczone w oparciu o ich masę ciała. Chociaż metamizol jest na rynku od prawie stu lat, dowody na jego wpływ na ciążę i karmienie piersią są nieliczne. Przegląd wskazuje na możliwość wystąpienia problemów we wczesnej ciąży, a pojedyncze dawki w pierwszych 6 miesiącach ciąży mogą być dopuszczalne, jeśli nie można zastosować innych leków przeciwbólowych. Istnieją jednak dowody na wpływ na nerki i krążenie płodu, jeśli metamizol był stosowany w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciąży, dlatego nie powinien być stosowany w tym okresie. Nie należy stosować metamizolu podczas karmienia piersią, ponieważ niemowlę może otrzymywać zbyt duże ilości leku w mleku matki w stosunku do swojej masy. Zalecenia EMA zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE w dniu 20 marca 2019 r.

Produkty lecznicze zawierające chemioterapeutyki chinolonowe i fluorochinolonowe

W dniu 15 listopada 2018 r. EMA sfinalizowała przegląd poważnych, upośledzających i potencjalnie trwałych działań niepożądanych stosowanych chemioterapeutyków z grupy chinolonów i fluorochinolonów podawanych doustnie, we wstrzyknięciu lub wziewnie. W przeglądzie uwzględniono opinie pacjentów, pracowników ochrony zdrowia i naukowców przedstawione na przesłuchaniu publicznym EMA na temat fluorochinolonów i chinolonów w czerwcu 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych (CHMP) zatwierdził zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) i stwierdził, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leki zawierające cynoksacynę, flumechinę, kwas nalidyksowy i kwas pipemidowy należy zawiesić. Komitet CHMP potwierdził, że stosowanie pozostałych chemioterapeutyków fluorochinolonowych powinno być ograniczone. Ponadto informacje dla pracowników ochrony zdrowia dotyczące przepisywania leków oraz informacje dla pacjentów będą opisywać niepełnosprawność i potencjalnie trwałe działania niepożądane oraz należy zalecić pacjentom przerwanie leczenia lekiem z grupy fluorochinolonów po wystąpieniu pierwszego objawu działania niepożądanego obejmującego mięśnie, ścięgna lub stawy i układ nerwowy. Ponadto do druków informacyjnych produktów leczniczych zostanie dodana informacja o ryzyku wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty. Ograniczenia stosowania fluorochinolonów będą oznaczać, że nie należy ich stosować: w leczeniu zakażeń, które mogą ulec poprawie bez leczenia lub nie są ciężkie (takie jak zakażenia gardła); w leczeniu infekcji niebakteryjnych, np. nie-bakteryjne (przewlekłe) zapalenie gruczołu krokowego; do zapobiegania bieguncie podróżnego lub nawracającym infekcjom dolnych dróg moczowych (infekcje moczu, które nie wykraczają poza pęcherz moczowy); w leczeniu łagodnych lub umiarkowanych zakażeń bakteryjnych, chyba, że nie można zastosować innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych dla tych zakażeń.

Co ważne, należy unikać fluorochinolonów u pacjentów, u których wcześniej występowały ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem fluorochinolonów lub chinolonów. Powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością u osób starszych, pacjentów z chorobą nerek i tych, którzy przeszli przeszczep narządu, ponieważ pacjenci ci są bardziej narażeni na

uszkodzenie ścięgien. Ponieważ stosowanie kortykosteroidu z fluorochinolonem również zwiększa to ryzyko, należy unikać łącznego stosowania tych leków. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną prawnie wiążącą decyzję w dniu 14 lutego 2019 r. w sprawie produktu leczniczego Quinsair, w dniu 11 marca 2019 r. w sprawie pozostałych chemioterapeutyków chinolonowych i fluorochinolonowych.

Produkty lecznicze zawierające hydroksytyloskrobie (HES)

27 czerwca 2018 r. Grupa Koordynacyjna CMDh postanowiła, że roztwory do infuzji hydroksytyloskrobii (HES) powinny pozostać na rynku, pod warunkiem wdrożenia kilku dodatkowych środków minimalizacji ryzyka i ochrony pacjentów. Roztwory HES do infuzji są stosowane do zastąpienia objętości osocza po ostrej (nagłej) utracie krwi, gdzie leczenie alternatywnymi produktami znanymi jako „krystaloidy” nie jest uważane za wystarczające. W styczniu 2018 r. Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych leków, ponieważ nadal były stosowane u pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z sepsą pomimo ograniczeń ze względu na ryzyko uszkodzenia nerek i śmierci tych pacjentów wprowadzonych w 2013 r. Grupa CMDh zgodziła się z oceną PRAC dotyczącą poważnego ryzyka u pacjentów w stanie krytycznym i pacjentów z sepsą.

Nowe środki minimalizacji ryzyka to:

- wdrożenie programu kontrolowanego dostępu przez podmioty odpowiedzialne, aby zapewnić, że tylko akredytowane szpitale będą zaopatrywane w produkty lecznicze zawierające roztwory HES. Akredytacja wymagałaby, aby odpowiedni pracownicy ochrony zdrowia zostali przeszkoleni w zakresie bezpiecznego stosowania roztworów HES. Dalsze szczegóły dotyczące szkolenia i programu kontrolowanego dostępu zostaną dostarczone do szpitali i pracowników ochrony zdrowia we właściwym czasie;
- ostrzeżenia na opakowaniach produktów leczniczych i w nagłówku streszczenia charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) przypominające pracownikom ochrony zdrowia, że leków tych nie wolno stosować u pacjentów z posocznicą lub zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów w stanie krytycznym;

- bezpośrednie pisma skierowane do pracowników ochrony zdrowia, aby upewnić się, że są w pełni świadomi warunków stosowania leków i grup pacjentów, którzy nie mogą ich otrzymywać ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek i śmierci.

Grupa CMDh poprosiła również podmioty odpowiedzialne o przeprowadzenia badań w celu sprawdzenia, czy roztwory HES otrzymują tylko pacjenci, którzy powinni być nimi leczeni. Jest to uzupeł-

nienie trwających badań nad stosunkiem korzyści do ryzyka stosowania HES u pacjentów z urazami pacjentów poddawanych planowanym zabiegom chirurgicznym. Stanowisko Grupy Koordynacyjnej CMDh zostało przyjęte większością głosów, a sprawa została przesłana do Komisji Europejskiej, która podjęła prawnie wiążącą decyzję w całej UE w dniu 17 lipca 2018 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 lipca 2018 r. do marca 2019 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Abcysymab
Acebutolol
Acemetacyna
Acipimox
Acyklowir
Adalimumab
Afamelanotydy
Aflibercept
Agalzydaza alfa
Agomelatyna
Akarboza
Aklidyna
Albiglutyd
Albutrepenonakog alfa
Alektynib
Alfuzosyna
Alirocumab
Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (Δ LNGBFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2)
Alogliptyna, alogliptyna/pioglitazon, alogliptyna/metformina
Altyzyd/spironolakton
Amifamprydyna
Amitryptylina/chlordiazepoksyd
Amiodaron
Amlodypina/indapamid, amlodypina/indapamid/perindopryl
Amlodypina/ramipryl
Amlodypina/rozuwastatyna
Ampicylina/sulbaktam
Antytrombina III
Antytrombina alfa
Apiksaban
Aprotynina
Argatroban
Asenapina

Asfotaza alfa
Asparaginaza
Ataluren
Atazanawir
Atazanawir/kobicystat
Atozyban
Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o CD34+, zawierająca komórki CD34+ transdukiowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA deaminazy adenozykowej (ADA) z ludzkich komórek macierzystych układu krwiotwórczego/progenitorowych (CD34+)
Awelumab
Azelastyna
Bambuterol
Baricytynib
Bazyliksymab
Bedakilina
Beklometazonu dipropionian/formoterolu fumaranu/glikopironium
Belimumab
Bendamustyna
Benperydol
Benralizumab
Betahistyna
Bewacyzumab
Bezlotoksumab
Białko C z osocza ludzkiego
Biktegrawir/emtrycytabina/alafenamidu tenofowir
Bimatoprost
Birch bark extract (wyciąg suchy oczyszczony z kory brzozy <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh)
Bizmutu potasu cytrynian/metronidazol/tetracyklina
Blinatumomab
Bosutynib
Brentuksymabuw vedotin
Brodalumab
Bromperydol
Brymonidyna

Brynzolamid/brymonidyna
Brywaracetam
Budezonid
Burosumab
Cefepim
Cefprozyl
Ceftazydym/awibaktam
Ceftozolam/tazobaktam
Celekoksyb
Cenegermina
Cetyryzyna
Cerliponaza alfa
Chlorek lutetu
Chlofenoksamina
Chlormetyna
Chlorprotiksen
Cimicifuga racemosa (L.) nutt., rhizoma (suchy wyciąg z kłącza pluskwicy groniastej)
Cydofowir
Cyklosporyna (podanie na skórę)
Cylostazol
Cyprofloksacyna/hydrokortyzon
Cyproheptadyna
Cytrulina
Cytrynian żelaza (III)
Czynnik krzepnięcia krwi X ludzki
Czynnik krzepnięcia krwi VIII ludzki
Dabigatran
Dakarbazyna
Daklataswir
Dapagliflozyna/metformina
Daratumumab
Darunawir
Darunawir/kobicystat
Darunawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru
Deferypron
Defibrotyd
Deksametazon (dotyczy wyłącznie produktów dopuszczonych centralnie; wskazany w leczeniu zapalenia błony naczyniowej i obrzęku płamki żółtej)
Dekschlorfeniramina
Deksrazoksan
Delamanid
Desmopresyna
Diacereina
Dichlorek radu Ra-223
Dihydroergokryptyna
Dihydroergotamina
Dihydroergotoksyna
Dienogest/etynyloestradiol
Dinutuksymab beta
Dupilumab
Dutasteryd, dutasteryd/tamsulosyna
Edoksaban
Edotretyd

Efawirenz
Efavirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl
Eflornityna
Eftrenonakog alfa
Ekonazol, azotan ekonazolu/acetonid triamcynolonu, azotan ekonazolu/telenk cynku
Eksenatyd
Elbaswir/grazoprewir
Eliglustad
Eluksadolina
Elotuzumab
Empagliflozyna, empagliflozyna/metformina
Empagliflozyna, empagliflozyna/linagliptyna
Emtrycytabina
Enalapryl
Enoksaparyna
Epoetyna theta
Epoetyna zeta
Etanercept
Etelkalcetyd
Etynyloestradiol/gestoden (podanie przezskórne)
Ewerolimus
Febuksostad
Felodypina/metoprolol
Felodypina/ramipryl
Fenoterol/ipratropium
Fenylpropanolamina
Fibrynogen ludzki
Fibrynogen ludzki/trombina ludzka
Fenylefryny chlorowodorek/tropikamid
Florbetapir (18F)
Fludeoksyglukoza (18F)
Flunaryzyna
5-Fluorouracyl (podanie na skórę)
5-Fluorouracyl/kwas salicylowy
Flutykazon
Flutykazon/formoterol
Flutykazon/salmeterol
Flutykazon/umeklidynium/wilanterol
Foskarnet
Fozynopryl, fozynopryl/hydrochlorotiazyd
Fumaran dimetylu
Furosemid/spironolakton
Gefitynib
Glatiramer
Glibenklamid/metformina
Glikopironium
Guanfacyna
Guselkumab
Histamina (wskazana w leczeniu ostrej białaczki szpikowej)
Hydrochlorotiazyd/losartan
Hydroksyetyloskrobia
Hypericum perforatum L., herba (suchy wyciąg z dziurawca)
Idarucyzumab
Iksazomib

Iloprost (podanie dożylnie)
Immunoglobulina ludzka przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B
Immunoglobulina ludzka anty-D
Inotuzumab ozogamycyny
Inozyna
Insulina glargine
Interferon beta-1-a
Ipilimumab
Iwabradyna/metoprolol
Kabazytaksel
Kabergolina
Kalcytriol
Kanagliflozyna, kanagliflozyna/metformina
Kanakinumab
Kangrelor
Karmustyna
Kariprazyna
Karfilzomib
Katrydekakog
Kladrybina
Klewidypina
Klofarabina
Kobicystat
Kobicystat/emtrycytabina/alafenamidu tenofowir
Kobimetytib
Kofeina/drotaweryna/metamizol
Kolagenaza clostridium histolyticum
Kolesewelam
Kolistymetat
Kwas 5-aminolewulinowy
Kwas chenodeoksycholowy
Kwas cholinowy
Landiolol
Laronidaza
Latanoprost
Lenalidomid
Letermovir
Lewobupiwakaina
Lewonorgestrel/etynyloestradol + etynyloestradol ("combi pack")
Lidokaina/pseudoefedryna/tropikamid
Linagliptyna, linagliptyna/metformina
Linaklotyd
Lisdeksamfetamina
Loksapina
Lomustyna
Lumakaftor/iwakaftor
Ludzki inhibitor alfa 1-proteinazy
Magnezu siarczan/sodu siarczan/potasu siarczan
Marawirok
Mekasermin
Metamizol
Metformina
Metoksyfluran

Metylfenobarbital
Metylprednizolon
Miglitol
Miwakurium
Mizoprostol (wskazany w zapobieganiu owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy)
Mocznik (13C)
Nafarelin
Nalbufina
Nalokson
Nebiwolol
Necytumumab
Nilutamid
Nimesulid
Nitrazepam
Nitrendypina
Nomegestrol/estradiol
Ofloksacyna
Olodaterol
Olopatadyna
Opium
Padeliporfin
Panobinostat
Paracetamol/tramadol
Pelargonium sidoides dc and/or pelargonium reniforme curt. / radix (suchy wyciąg z pelargonii lub korzenia pelargonii)
Pemetreksed
Piksantron
Pipobroman
Pitawastatyna
Prasteron
Pregabalina
Ranitydyna
Repaglinid
Reslizumab
Rolapitant
Roztwór glukozy/aminokwasów/elektrolitów/emulsji tłuszczowej
Rurioktokog alfa pegol
Ryluzol
Safinamid
Susoktokog alfa
Sebelipaza alfa
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkórkowa, złożona), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b (skoniugowana), adsorbowana
Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowana, adsorbowana)
Szczepionka skoniugowana przeciwko meningokokom grupy A, C, W135 i Y
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek
Szczepionka przeciwko poliomyelitis, doustna, atenuowana, żywa

Tafamidis
Talimogen laherparepwek (atenuowany wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) otrzymywany przez czynnościową delecję 2 genów (ICP34.5 i ICP47) oraz wprowadzenie sekwencji kodującej dla ludzkiego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów)
Tedoglutyd
Telotristat
Tenofowiru alafenamid
Tenofowiru dizoproksyl
Terlipresyna
Tilmanocept
Tiwozanib
Tofacytynib
Tolwaptan
Triapryd
Terlipresyna
Treprostynil
Uliprystal (wskazany w antykoncepcji awaryjnej)
Wemurafenib
Zonisamid
Żelaza (III) maltol

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

Abirateron (PSUSA/00000015/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zytiga**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną abirateron, stosowanego w leczeniu raka gruczołu krokowego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3 i 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia przeciwwskazaniu do stosowania abirateronu w połączeniu z prednizonem i prednizolonem.

Aksytynib (PSUSA/00010022/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Inlyta**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną aksytynib, wskazanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku pęknięcia tętniaka jako przykład źródła krwawienia w stopce pod tabelą dotyczącą działań niepożądanych.

Apremilast (PSUSA/00010338/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Otezla**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną apremilast, stosowanego w leczeniu łuszczyca i łuszczykowego zapalenia skóry. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego z częstotnością nieznaną oraz pokrzywki z częstotnością rzadką.

Artenimol/piperachiny tetrafosforan (PSUSA/00001069/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eurartesim**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną artenimol/piperachiny tetrafosforan, stosowanego w leczeniu malarii. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia opóźnionej niedokrwistości hemolitycznej w celu ostrzeżenia pracowników ochrony zdrowia, pacjentów i opiekunów.

Atezolizumab (PSUSA/00010644/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecentriq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną atezolizumab, stosowanego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4. i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zapalenia nerek o podłożu immunologicznym.

Asfotaza alfa (PSUSA/00010421/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Strengiq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną asfotazę alfa, stosowanego w przewlekłej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania dalszych informacji na temat immunogenności, aby

odzwierciedlić fakt, że występowanie przeciwciał antylekowych może być związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej asfotazy alfa.

Asparaginaza (PSUSA/00010445/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Spectrila**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną asparaginazę, stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, aby wzmocnić ostrzeżenia w celu poprawy identyfikowalności produktu, w tym numeru partii.

Azacytydyna (PSUSA/00000274/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vidaza**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną azacytydynę, stosowanego w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej, ostrej białaczki szpikowej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zapalenia osierdzia z częstotnością rzadką.

Dabrafenib (PSUSA/00010084/201808)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tafinlar**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dabrafenib, stosowanego w leczeniu czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych skórnych.

Dazabuwir (PSUSA/00010363/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Exviera**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dazabuwir, wskazanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania informacji o ryzyku wystąpienia nudności, wymiotów i odwodnienia z rzadką lub bardzo rzadką częstotliwością przy jednoczesnym stosowaniu z ombitazwirem/ paritaprewirem/ritonawirem i rybawiryną.

Dazatynib (PSUSA/00000935/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sprycel**, dopuszczonego do obrotu cen-

tralnie, zawierającego jako substancję czynną dazatynib, stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia, ostrej białaczki limfoblastycznej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej z częstotnością nieznaną.

Decytabina (PSUSA/00009118/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dacogen**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną decytabinę, stosowanego w leczeniu raka urotelialnego, niedrobnokomórkowego raka płuca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia kardiomiopatii z częstotnością nieznaną.

Deksametazon (PSUSA/00000985/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ozurdex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deksametazon, wskazanego w leczeniu zaburzeń widzenia, obrzęku płamki żółtej, zapalenia tylnego odcinka oka. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem zaktualizowania opisu działania niepożądanego na: „powikłania implantacji powodujące uszkodzenie tkanek oka”.

Emicizumab (PSUSA/00010668/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Hemlibra**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną emicizumab, stosowanego w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 5.1 ChPL, celem uaktualnienia częstości występowania reakcji immunologicznej u pacjentów leczonych emicizumabem (obecność przeciwciał przeciwko emicizumabowi).

Ertugliflozyna (PSUSA/00010682/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Steglatro**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ertugliflozynę, stosowanego w leczeniu cukrzycy typu II. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku amputacji w obrębie kończyn dolnych.

Ertugliflozyna/metformina

(PSUSA/00010680/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Segluromet**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną ertugliflozynę/metforminę, stosowanego w leczeniu cukrzycy typu II. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku amputacji w obrębie kończyn dolnych.

Ertugliflozyna/sitagliptyna

(PSUSA/00010681/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Steglujan**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną ertugliflozynę/sitagliptynę, stosowanego w leczeniu cukrzycy typu II. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku amputacji w obrębie kończyn dolnych.

Ewolokumab (PSUSA/00010405/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Repatha**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ewolokumab, stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii, dyslipidemii i miażdżycowej chorobie układu sercowo-naczyniowego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego z częstotnością nieznaną.

Fingolimod (PSUSA/00001393/201802)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Gilenya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fingolimod, wskazanego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia mialgii oraz artralgi z częstotnością rzadką.

Glimepiryd/pioglitazon, metformina/pioglitazone, pioglitazon (PSUSA/00002417/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Glustin, Actos, Competact, Tandemact, Glubrava**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną pioglitazon i pioglitazon w połączeniu z glimepirydem lub metforminą, stosowanych w leczeniu cukrzycy typu II. Zmiana dotyczy usunięcia dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Irynotekan (PSUSA/00010534/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ovynide**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną irynotekan, stosowanego w leczeniu gruczolakoraka trzustki. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zaburzeń naczyniowych.

Ingenolu mebutynian (PSUSA/00010035/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Picato**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ingenolu mebutynian, stosowanego w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego. Zmiana dotyczy aktualizacji załącznika II do druków informacyjnych w celu uwzględnienia dwóch nowych nałożonych badań w celu dalszego zbadania ryzyka występowania nowotworów złośliwych skóry.

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę

(PSUSA/00010028/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **NexoBrid**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, wskazanego do stosowania w celu usuwania martwych tkanek u dorosłych z głębokimi oparzeniami termicznymi pośredniej i pełnej grubości. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL, w celu zmiany opisu instrukcji przygotowania obszaru rany: „Aby zapobiec możliwemu podrażnieniu otartej skóry poprzez nieumyślny kontakt z produktem NexoBrid i możliwemu krwawieniu z łożyska rany, obszary bardzo zranione, takie jak rany szarpane lub nacięcia odbarczające (escharotomia), należy chronić warstwą jałowej, tłustej maści lub tłustym opatrunkiem (np. opatrunek z gazy nasączonej parafiną).”.

Mirabegron (PSUSA/00010031/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Betmiga**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną mirabegron, stosowanego w objawowym leczeniu naglącego parcia na mocz, częstomoczu i nietrzymania moczu. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia splątania z częstotnością nieznaną.

Nalmefen (PSUSA/00010120/201802)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Selinero**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nalmefen, stosowanego w celu redukcji spożycia alkoholu. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia priapizmu, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, świądu, wysypki i rumienia z częstością nieznaną.

Naloksegol (PSUSA/00010317/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Moventig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naloksegol, stosowanego w leczeniu zaparcí wywołanych stosowaniem opioidów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, celem dodania ostrzeżenia przed stosowaniem naloksegolu z innymi antagonistami opioidów.

Nityzynon (PSUSA/00002169/201802)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Orfadin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nityzynon, stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, celem dodania zalecenie dotyczącego regularności badania oczu po rozpoczęciu leczenia.

Niwolumab (PSUSA/00010379/201801, PSUSA/00010379/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Opdivo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niwolumab, wskazanego w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego, chłoniaka Hodgkina, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, raka urotelialnego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania informacji o ryzyku wystąpienia zaburzeń w obrębie osierdzia z rzadką częstością, aseptycznego zapalenia opon mózgowych i sarkoidozy z częstością nieznaną.

Nusinersen (PSUSA/00010595/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Spinraza**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nusinersen, stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, ce-

lem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowych z częstością nieznaną.

Ombitazwir/parytaprewir/rytonawir (PSUSA/00010367/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Viekirax**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne ombitazwir/parytaprewir/rytonawir, stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania informacji o ryzyku wystąpienia nudności, wymiotów i odwodnienia z rzadką lub bardzo rzadką częstością przy jednoczesnym stosowaniu z dazabuwirem i rybawiryną.

Parathormon (PSUSA/00010591/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Natpar**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną parathormon, stosowanego w leczeniu wspomagającym przewlekłej niedoczynności przytarczyc. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia kamicy układu moczowego.

Pegaspargaza (PSUSA/00010457/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Oncaspar**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pegaspargaza, stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wzrostu poziomu transferazy gamma-glutamylowej z częstością częstą.

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/201803, PSUSA/00010403/201809)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, stosowanego w leczeniu czerniaka. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Vogt–Koyanagi–Harada, wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej oraz limfohistiocytozy hemofagocytarnej z częstością rzadką.

Pertuzumab (PSUSA/00010125/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Perjeta**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną pertuzumab, stosowanego w leczeniu raka piersi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku reakcji związanych z infuzją i reakcji nadwrażliwości/anafilaksji występujących podczas podawania pertuzumabu, które mogą być związane ze skutkiem śmiertelnym.

Ponatinib (PSUSA/00010128/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Iclusig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ponatinib, wskazanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania informacji o ryzyku wystąpienia zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) z rzadką częstotliwością.

Prasugrel (PSUSA/00002499/201802)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Efient**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną prasugrel, stosowanego w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania informacji o ryzyku wystąpienia nudności, wymiotów i odwodnienia z rzadką lub bardzo rzadką częstotliwością przy jednoczesnym stosowaniu z dazabuwirem i rybawiryną.

Propranolol (PSUSA/00010250/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Hemangiol**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną propranolol, stosowanego w leczeniu proliferujących naczynek niemowlęcych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia łuszczycowego zapalenia skóry z częstotliwością nieznaną i pieluszkowego zapalenia skóry z częstotliwością rzadką.

Ranolazyna (PSUSA/00002611/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ranexa**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną ranolazynę, stosowanego w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Zmiana dotyczy aktuali-

zacji punktu 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia, że obserwowane wydłużenie odstępu QT jest zależne od dawki. Dodatkowo zaleca się rezygnację ze stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

Sekukinumab (PSUSA/00010341/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cosentyx**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sekukinumab, wskazanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia chorób zapalnych jelit (choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i infekcji.

Sunitynib (PSUSA/00002833/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sutent**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancją czynną sunitynib, stosowanego w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), raka nerkowokomórkowego, nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia tętniaków i rozwarstwienia aorty z częstotliwością nieznaną, zapalenia jelita grubego i niedokrwienego zapalenia jelita grubego z częstotliwością rzadką.

Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożona, adsorbowana (PSUSA/00010043/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Bexsero**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego szczepionkę przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożoną, adsorbowaną wskazaną do czynnego uodparniania przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* grupy B. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych z częstotliwością nieznaną oraz dodanie krótkiego opisu, że objawy takie jak światłowstręt i sztywność karku były sporadycznie zgłaszane i że zdarzenia te miały łagodny i przejściowy charakter.

Szczepionka przeciwko rotawirusom, żywa (PSUSA/00002665/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktu lecznicze-

go **Rotarix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego szczepionkę przeciwko rotawirusom, żywą, stosowanego do czynnej immunizacji niemowląt w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu wzmocnienia ostrzeżenia dotyczącego podawania szczepionki Rotarix niemowlętom, u których stwierdzono lub podejrzewano niedobór odporności oraz dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia pokrzywki z częstotliwością bardzo rzadką.

Tikagrelor (PSUSA/00002948/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Brilique**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tikagrelor, wskazane go w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 ChPL, celem skorygowania ostrzeżenia o przerwaniu leczenia tikagrelorem przed zabiegiem chirurgicznym.

Tocilizumab (PSUSA/00002980/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **RoActemra**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tocilizumab, stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia hipofibrynogenemii z częstotliwością rzadką, oraz punktu 5.1 ChPL, celem wskazania, że podczas badań klinicznych z tocilizumabem obserwowano szybki spadek fibrynogenu.

Tolwaptan (PSUSA/00010395/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jinarc**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tolwaptan, stosowanego w celu spowolnienia postawiania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia dny moczanowej z częstotliwością rzadką.

Ustekinumab (PSUSA/00003085/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stelara**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ustekinumab, wskazanego w leczeniu choroby Crohna. Zmiana dotyczy

rezygnacji ze stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, składających się z materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów.

Wismodegib (PSUSA/00010140/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Erivedge**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wismodegib, stosowanego w leczeniu raka podstawnokomórkowego z przerzutami. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania informacji o ryzyku wystąpienia uszkodzenia wątroby indukowanym stosowaniem produktu leczniczego z częstotliwością nieznaną.

Wedolizumab (PSUSA/00010186/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Entyvio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wedolizumab, stosowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia pólpaśca.

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

Adapalen (PSUSA/00000058/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną adapalen, stosowanych w leczeniu trądziku pospolitego.

go. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego oraz hiperpigmentacji z częstotnością nieznaną.

Aldesleukina (PSUSA/00000076/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną aldesleukinę, stosowanych w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia objawów grypopochodnych, hiponatremii oraz hipofosfatemii. Na terytorium Polski brak jest produktów leczniczych zawierających aldesleukinę jako substancję czynną.

Allopurynol (PSUSA/00000095/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną allopurynol, stosowanych w leczeniu hiperurykemii, kamicy nerkowej, zaburzeń czynności niektórych enzymów, chorobach nowotworowych i zespołach mieloproliferacyjnych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia obrzęku naczynioruchowego oraz reakcji anafilaktycznej z częstotliwością bardzo rzadko.

Alprostadyl (stosowany w leczeniu przewlekłej choroby zarostowej tętnic obwodowych) (PSUSA/00010021/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną alprostadyl (stosowany w leczeniu przewlekłej choroby zarostowej tętnic obwodowych). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia hipokaliemii z częstotnością nieznaną.

Amantadyna (PSUSA/00000126/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną amantadynę, stosowanych w leczeniu objawów występujących w chorobie Parkinsona i pozapiramidowych działań niepożądanych neuroleptyków. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 oraz 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zaburzeń kontroli impulsów

(ICD); samobójstw, prób samobójczych oraz zaburzeń psychicznych, jak również problemów ze wzrokiem/widzeniem. Rekomenduje się uwzględnienie ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zaburzeń kontroli impulsów (ICD) z częstotliwością nieznaną oraz zaburzeń funkcji wzroku/widzenia z częstotliwością niezbyt częste lub rzadko.

Amitryptylina, amitryptylina/amitryptylinoksyd, amitryptylinoksyd (PSUSA/00010374/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną amitryptylinę, amitryptylinę/amitryptylinoksyd, amitryptylinoksyd, stosowanych w leczeniu zaburzeń depresyjnych, bólu neuropatycznego, migreny, moczenia nocnego u dzieci, w profilaktyce napięciowych bólów głowy. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.5, 4.8 oraz 4.9 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niepożądanych reakcji pod postacią halucynacji jako zaburzeń psychicznych, hiponatremii oraz interakcji przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem walproinowym.

Atorwastatyna/Ezetymib (PSUSA/00010385/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną atorwastatynę z ezetymibem, stosowanych w zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych oraz leczeniu hipercholesterolemii. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4 ulotki dla pacjenta, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia czerwono-brązowego zabarwienia moczu.

Bendroflumetiazyd, bendroflumetiazyd/chlorek potasu (PSUSA/00010583/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bendroflumetiazyd, bendroflumetiazyd/chlorek potasu, stosowanych w przypadkach, w których wymagane jest zmniejszenie zatrzymywania płynów przez diurezę (obrzęki spowodowane niewydolnością serca, nerek lub wątroby i obrzęki jatrogenne). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia niepożądanego reakcji w postaci hiperkalcemii z częstotliwością nieznaną, dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia znaczącej hiperkalcemii występującej jako objaw nadczynności przytarczyc

oraz możliwości ingerencji tiazydów na wynik wykonywanego testu czynnościowego przytarczyc. Na terytorium Polski brak jest produktów leczniczych zawierających bendroflumetiazyd, bendroflumetiazyd/chlorek potasu jako substancję czynną.

Bilastyna (PSUSA/00003163/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bilastynę, stosowanych objawowym leczeniu uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia wymiotów z częstotliwością nieznane.

Ceftriakson (PSUSA/00000613/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ceftriakson, stosowanych w leczeniu różnych zakażeń. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) oraz reakcji Jarisch-Herxheimera z częstotliwością nieznana.

Cefuroksym (podanie do komory przedniej oka) (PSUSA/00010206/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cefuroksym (podanie do komory przedniej oka), stosowanych w profilaktyce zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu uwzględnienia informacji, że wyłączenie „9 mg/ml roztwór chlorku sodu powinien być stosowany do rekonstrukcji” i punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia obrzęku płamki żółtej z częstotliwością nieznana.

Cylazapryl oraz cylazapryl/hydrochlorotiazyd (PSUSA/00000749/201802)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cylazapryl oraz cylazapryl/hydrochlorotiazyd, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.3, 4.4 oraz 4.5 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego przeciwwskazań przy jednoczesnym stosowaniu z sakubitrylem/wal-

sartanem. Ponadto zaleca się aktualizację punktów 4.4 oraz 4.5 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia interakcji przy jednoczesnym stosowaniu z racekadotrilem, inhibitorami kinazy mTOR, wildagliptyną, trimetoprymem oraz trimetoprymem/sulfametoksazolem. Jednocześnie zaleca się aktualizację punktu 4.5 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia interakcji przy stosowaniu cyklosporyny oraz heparyny.

Ciprofloksacyna (podanie ogólnoustrojowe) (PSUSA/00000775/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ciprofloksacynę (podanie ogólnoustrojowe), stosowanych w leczeniu ostrego zapalenia ucha zewnętrznego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia dysglikemii. Ponadto rekomenduje się aktualizację punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia możliwości wystąpienia zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z częstotliwością nieznana.

Cisplatyna (PSUSA/00000778/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cisplatynę, stosowanych w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z częstotliwością często.

Dapoksetyna (PSUSA/00000928/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dapoksetynę, stosowanych w leczeniu przedwczesnej ejakulacji. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, w celu uwzględnienia informacji odnośnie spożycia soku grejpfrutowego (silnego inhibitora CYP3A4) jako interakcji i przeciwwskazania do przyjmowania z dapoksetyną.

Daunorubicyna (PSUSA/00000936/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczni-

czych zawierających jako substancję czynną daunorubicynę, stosowanych w leczeniu białaczki. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 oraz 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii z częstotnością nieznaną.

Ebastyna (PSUSA/00001191/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ebastynę, stosowanych w objawowym leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez alergicznego zapalenia spojówek. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zwiększenia apetytu oraz wzrostu masy ciała z częstotliwością nieznaną.

Ewerolimus (do stosowania w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu) (PSUSA/00010269/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ewerolimus (wskazany do stosowania w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia obrzęku limfatycznego z częstotnością nieznaną.

Fenspiryd (PSUSA/00001368/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fenspiryd, stosowanych w leczeniu objawowym (kaszel i odkrztuszanie) w przebiegu chorób zapalnych oskrzeli i płuc. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zaburzenia smaku, bólu głowy, duszności oraz wzrostu ciśnienia krwi z częstotliwością nieznaną.

Fentanyl (plastry przezskórne, roztwory do wstrzykiwań) (PSUSA/00001370/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fentanyl (plastry przezskórne, roztwory do wstrzykiwań), stosowanych w leczeniu bólu, który może być odpowiednio leczony tylko opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia

dotyczącego możliwości wystąpienia niedoboru androgenów i majaczenia z częstotliwością nieznaną oraz punktu 4.4 w celu uwzględnienia ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu abstynencyjnego i ostrzeżenia o uzależnieniu od narkotyków i potencjalnym nadużywaniu oraz zespołu odstawienia.

Fluorodopa (¹⁸F) (PSUSA/00010002/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fluorodopę, stosowanych w celach diagnostycznych (pozytonowa tomografia emisyjna (PET)). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia uczucia pieczenia z częstotliwością nieznane.

5-fluorouracyl (podanie dożylnie) (PSUSA/00000007/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fluorouracyl (podanie dożylnie), stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych, (piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.3., 4.4, 4.8 i 5.2 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego przeciwwskazań do stosowania u pacjentów ze stwierdzonym, całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) oraz dodania ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia poważnej toksyczności u pacjentów z deficytem dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD). Jednocześnie rekomenduje się uwzględnienie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz encefalopatii. Ponadto zaleca się aktualizację punktu 4.8 ChPL w celu uwzględniania informacji dotyczącej możliwości wystąpienia gorączki neutropenicznej z częstotliwością częste, zakażeń z częstotliwością bardzo częste, zatrzymania akcji serca z częstotliwością bardzo rzadko, zapalenie osierdzia z częstotliwością nieznane, encefalopatii hiperamonemicznej z częstotliwością nieznane oraz doprecyzowania informacji, iż leukoencefalopatia nie jest zależna od dawki lub deficytu dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD). Jednocześnie zaleca się aktualizację punktu 4.9 w celu usunięcia wszelkich odniesień dotyczących informacji o braku antidotum.

Gemcytabina (PSUSA/00001519/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego i niedrobnokomórkowego raka płuca (w połączeniu z cisplatyną), gruczolakoraka trzustki, nabłonkowego raka jajnika (w połączeniu z karboplatiną). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej z częstotliwością bardzo rzadko, zakażenia i posocznicy z częstotliwością odpowiednio często i nieznane oraz z zapaleniem typu pseudocellulitis z częstotliwością nieznane.

Hydroksykarbamid (z wyłączeniem produktów zarejestrowanych w procedurze centralnej) (PSUSA/00009182/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną hydroksykarbamid (z wyłączeniem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na drodze procedury centralnej), stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML), leczeniu samoistnej nadpłytkowości lub czerwonicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Rekomendacja dotyczyła aktualizacji punktów 4.4 oraz 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia niepożądanego reakcji w postaci śródmiąższowej choroby płuc z częstotliwością nieznana i uwzględniania ostrzeżenia dla pacjentów z objawami zaburzeń układu oddechowego. Ponadto rekomenduje się aktualizację punktu 4.4 ChPL w celu uwzględnienia ostrzeżenia o możliwości wystąpienia raka skóry.

Ibuprofen/pseudoefedryna (PSUSA/00001711/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ibuprofen i pseudoefedrynę, stosowanych w celu złagodzenia objawów grypy i przeziębienia. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 oraz 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niedokrwiennego zapalenia jelita grubego z częstotliwością nieznana.

Izotretynoina (postacie doustne) (PSUSA/00010488/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczni-

czych zawierających jako substancję czynną izotretynoinę (postacie doustne), stosowanych w leczeniu ciężkich postaci trądziku. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niepożądanego reakcji w postaci ginekomastii z częstotliwością nieznana.

Iwermektyna (do stosowania miejscowego) (PSUSA/00010376/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną iwermektynę (do stosowania miejscowego), stosowanych w leczeniu miejscowym zmian zapalnych w trądziku różowatym. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niepożądanego reakcji w postaci podwyższonej aktywności transaminaz z częstotliwością nieznana.

Immunoglobulina królicza przeciwko ludzkim limfocytom T (PSUSA/00010252/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną immunoglobulinę króliczą przeciwko ludzkim limfocytom T, stosowanych w połączeniu z innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi do supresji komórek immunokompetentnych, będących przyczyną odrzucenia lub choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia hiperbilirubinemii z częstością nieznana oraz anemii z częstością występowania: bardzo często.

Kolchicyna (PSUSA/00000858/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kolchicynę, stosowanych w leczeniu dna moczanowej. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia hepatotoksyczności z częstością nieznana.

Kwas deoksycholowy (PSUSA/00010525/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas deoksycholowy, stosowanych w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej wypukłości bądź pełnego podbródka, związanych z występowaniem tkanki tłuszczowej

w podbródki. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia oraz martwicy tętnicy w miejscu wstrzyknięcia z częstotliwością nieznaną.

Kwas walproinowy oraz jego pochodne
(PSUSA/00003090/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas walproinowy oraz pochodne kwasu walproinowego, stosowanych w leczeniu napadów uogólnionych i ogniskowych, choroby afektywnej dwubiegunowej, epizodów maniakałnych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia podwójnego widzenia (diplopia) z częstotliwością rzadko.

Lamotrygina (PSUSA/00001825/201711)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lamotryginę, stosowanych w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 oraz 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH) i zapisu EKG charakterystycznego dla zespołu Burgadów, jak również uwzględnienia informacji o możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych w postaci limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH) oraz hipogammaglobulinemii z częstotliwością bardzo rzadko. Jednocześnie należy zaktualizować punkt 4.6 ChPL w świetle powyższych informacji.

Lewonorgestrel (PSUSA/00001856/201712712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewonorgestrel, stosowanych w antykoncepcji w przypadkach nagłych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 3 ulotki dla pacjenta, w celu doprecyzowania informacji o odpowiednim schemacie podania lewonorgestrelu jako antykoncepcji awaryjnej.

Loperamide, loperamide/symetykon
(PSUSA/00010665/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną loperamid oraz loperamid w połączeniu z symetykonem, stosowanych w leczeniu biegunki. Rekomendacja do-

tyczy aktualizacji punktów 4.4 oraz 4.9 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia wydłużenia odcinka QRS (w przypadku wystąpienia zdarzeń kardiologicznych).

Lorazepam (PSUSA/00001909/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lorazepam, stosowanych w zaburzeniach lękowych i zaburzeniach snu. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego zwiększonego ryzyka upadków u osób w podeszłym wieku.

Manidypina (PSUSA/00001932/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną manidypinę, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia mialgii oraz ginekomastii z częstotliwością nieznaną. Na terenie Polski brak jest dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną manidypinę.

Metypalone (PSUSA/00002046/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metypalone, stosowanych w leczeniu endogennego zespołu Cushinga oraz jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia leukopenii, anemii oraz trombocytopenii z częstotliwością nieznaną oraz aktualizacji punktu 4.9 (Przedawkowanie) w celu uaktualnienia informacji o leczeniu w przypadku przedawkowania.

Milnacypran (PSUSA/00002063/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną milnacypran, stosowanych w leczeniu epizodów depresji. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia kardiomiopatii Takotsubo z częstotliwością nieznaną.

Mizoprostol (wskazany do indukcji porodu) (PSUSA/00010353/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mizoprostol (wskazany do indukcji porodu). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia o działaniu teratogennym produktu leczniczego, jeśli jest stosowany podczas wczesnej ciąży.

Mizolastyna (PSUSA/00002078/201711)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mizolastynę, stosowanych w objawowym złagodzeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek (katar sienny), całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia wymiotów z częstotliwością nieznaną.

Montelukast (PSUSA/00002087/201807)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną montelukast, stosowanych w leczeniu astmy. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia jąkania się z częstością nieznaną.

Nadroparyna (PSUSA/0002104/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nadroparynę, stosowanych w leczeniu zakrzepicy oraz w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niepożądanego reakcji w postaci bólu głowy z częstotliwością nieznaną.

Nitrofurantoina/nifurtoinol (PSUSA/00002174/201802)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nitrofurantoinę/nifurtoinol, stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych dróg moczowych, zapaleniu pęcherza moczowego oraz moczowodów. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby, aktualizacji

punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia niepożądanego reakcji pod postacią autoimmunologicznego zapalenia wątroby, śródmiąższowego zapalenia nerek i zapalenia naczyń krwionośnych skóry z częstotliwością nieznaną oraz punktu 4.3 ChPL w celu doprecyzowania określenia poziomu odcięcia szacowanej wartości filtracji kłębuszkowej na poziomie <45 ml/min.

Nomegestrol (PSUSA/00002181/201801)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nomegestrol, stosowanych w zaburzeniach miesiączkowania i hormonalnej terapii zastępczej (po menopauzie). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.3, 4.4 oraz 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia w przypadku obecności lub wystąpienia w przeszłości oponiaka, ostrzeżenia w powyższym zakresie oraz możliwości wystąpienia oponiaka jako niepożądanego reakcji z częstotliwością występowania rzadko.

Nortriptylina (PSUSA/00002192/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nortriptylinę, stosowanych w leczeniu objawów depresji. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia interakcji przy jednoczesnym stosowaniu nortriptyliny z kwasem walproinowym.

Oksaliplatylna (PSUSA/00002229/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną oksaliplatinę, stosowanych w leczeniu raka okrężnicy i odbytu (w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA). Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niepożądanego reakcji w postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Oksykodon (PSUSA/00002254/201804)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną oksykodon, stosowanych w leczeniu silnego bólu, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia interakcji przy jednoczesnym stosowaniu oksykodonu wraz z lekami serotonergicznymi doprowadzając do zespołu serotoninowego.

Paracetamol (podanie dożylnie)

(PSUSA/00002311/201805)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną paracetamol (podanie dożylnie), stosowanych w krótkim/doraźnym leczeniu bólu i gorączki. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL, w celu usunięcia wzmianki dotyczącej ekspozycji ciężarnych na przedawkowanie paracetamol.

Paracetamol/pseudoefedryna

(PSUSA/00002307/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną paracetamol z pseudoefedryną, stosowanych w leczeniu objawów grypy i zakażeń grypopodobnych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niedokrwiennego zapalenia jelita grubego z częstością nieznaną.

Paroksetyna (PSUSA/00002319/201712)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną paroksetynę, stosowanych w leczeniu ciężkiego epizodu depresji, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii, fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia bruksizmu z częstością nieznaną.

Podtlenek azotu, podtlenek azotu/

tlen (PSUSA/00010572/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną podtlenek azotu oraz podtlenek azotu w połączeniu z tlenem, stosowanych w znieczuleniu i sedacji. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia uogólnionych napadów padaczkowych z częstością nieznaną.

Propofol (PSUSA/00002555/201711)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną propofol, przeznaczonych do wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia ogólnego u dorosłych, młodzieży

i dzieci. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu wzmocnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia zespołu popropofolowego.

Pseudoefedryna, kwas acetylosalicylowy/ pseudoefedryna (PSUSA/00010667/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pseudoefedrynę i kwas acetylosalicylowy z pseudoefedryną, stosowanych w leczeniu objawowym obrzęku błony śluzowej nosa i (lub) zatok oraz bólu i gorączki. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia niedokrwiennego zapalenia jelita grubego z częstością nieznaną.

Rozuwastatyna (PSUSA/00002664/201711)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną rozuwastatynę, stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii i w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, w celu uwzględnienia informacji o możliwości wystąpienia interakcji z regorafenibem oraz inhibitorami proteaz.

Szczepionka przeciw gruźlicy (BCG), liofilizowana (PSUSA/00000304/201803)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających szczepionkę przeciw gruźlicy (BCG), liofilizowaną. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zespołu zapalnego rekonstrukcji immunologicznej.

Tapentadol (PSUSA/00002849/201711)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tapentadol, stosowanych w leczeniu ostrego bólu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia drgawek.

Tianeptyna (PSUSA/00002943/201806)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tianepty-

nę, stosowanych w leczeniu epizodów depresyjnych. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL, w celu uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia hiponatremii i syndromu odstawienia.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od lipca 2018 r. do marca 2019 r.

Wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek, roztwór sodu (S)-mleczanu, magnezu chlorek sześciowodny i glukozę jednowodną (DK/H/2274/001-006/DC)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne: wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek, roztwór sodu (S)-mleczanu, magnezu chlorek sześciowodny i glukozę jednowodną oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 3 marca 2016 r. do 25 czerwca 2016 r. Powyższy produkt złożony jest stosowany u pacjentów z schyłkową niewydolnością nerek do dializy otrzewnowej.

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających substancje czynne wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek, roztwór sodu (S)-mleczanu, magnezu chlorek sześciowodny i glukozę jednowodną pozostaje niezmienny i dlatego zaleca utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(¹⁸F)-fluorek sodu (FR/H/0394/001/MR)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fluorek sodu (¹⁸F) oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 1 lipca 2012 r. do 30 czerwca 2016 r. Fluorek sodu (¹⁸F) jest stosowany jako znacznik w obrazowaniu czynnościowym metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny i dlatego zaleca utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podczas tej oceny substancja czynna fluorek sodu (¹⁸F) została dodana do listy EURD (European Union Reference Dates).

Fibrynogen ludzki (DE/H/4900/001/DC)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ludzki fibrynogen oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 22 maja 2017 r. do 31 grudnia 2017 r. Fibrynogen ludzki jest stosowany w leczeniu krwawień i profilaktyce okołoperacyjnej u pacjentów z wrodzoną hipo- lub afibrynogenemią ze skłonnością do krwawień. Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny i dlatego zaleca utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Fluorocholine (¹⁸F) (IASOcholine 1 GBq/ml, solution for injection, Fluorocholine (18F) CIS bio international 225 MBq/mL solution for injection) (FR/H/0604/001/MR, FR/H/0471/01/MR)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fluorocholinę (¹⁸F) oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 9 grudnia 2015 r. do 8 grudnia 2017 r. Fluorocholina jest stosowana do diagnostyki w badaniach z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny i dlatego zaleca utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

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.

Joanna Bokus

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

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

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

Na stronie internetowej Urzędu

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

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

Na naszej stronie internetowej:

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

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

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

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

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

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

Niestety nie ma jeszcze możliwości przekazywania zgłoszeń bezpośrednio przez internet.

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

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać:

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