

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 2/2017 (12)

Szanowni Państwo,

W drugim tegorocznym numerze Biuletynu zamieściliśmy tekst przytaczający przykłady opisów przypadków działań niepożądanych, jakie zgłoszono w ramach monitorowania spontanicznego w roku 2017.

Mimo stale rosnącej liczby zgłoszeń jest ich ciągle za mało, by na ich podstawie wyciągać wnioski o profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków czy grup leków.

Wydało się nam, że warto je mimo wszystko przytoczyć, bo dobrze ilustrują one zagrożenia farmakoterapii. Są wśród nich przypadki działań niepożądanych stwarzających większe zagrożenie niż sama choroba, na którą zostały zastosowane.

Należy zatem przed zaordynowaniem leku zastanowić się, czy jego podanie jest rzeczywiście nieodzowne.

Opisaliśmy także przykład podania leku na podstawie mylnie postawionego rozpoznania. Tym samym pacjent został narażony na ciężkie działania niepożądane nie odnosząc korzyści terapeutycznych.

Oczywiście nie ma takiego leku, który byłby bezpieczny dla każdego pacjenta w każdych warunkach.

Między innymi dlatego, że nie można przewidzieć wszystkich potencjalnych zagrożeń ani też wielu z nich uniknąć, nie powinno się narażać chorych podając im leki niepotrzebnie.

Ten temat podejmuje także Autor artykułu o suplementacji witaminy B6. Są sytuacje kliniczne, w których stosowanie tej witaminy może okazać się szkodliwe.

Jak zwykle chcielibyśmy przekazać Państwu aktualne informacje dotyczące decyzji w odniesieniu do konkretnych leków, które zapadły w ostatnim czasie na forum unijnym.

Chcielibyśmy także poinformować Państwa, że w czerwcu br. roku staraniem wydawnictwa Medipage wydana została książka pt: *"Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance"*. Jest to praca zbiorowa, rozdziały do niej napisało 36 autorów z kilku ośrodków akademickich, a także członkowie Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii. Wśród autorów znaleźli się także pracownicy Urzędu Rejestracji.

Prezes Urzędu

Grzegorz Cessak

Monitorowanie spontaniczne - wybrane zgłoszenia niepożądanych działań leków z 2016 r.

Antybiotyki i chemioterapeutyki

W ubiegłym roku Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych otrzymał od osób wykonujących zawód medyczny (głównie od lekarzy) 339 opisów przypadków reakcji związanych ze stosowaniem antybiotyków i chemioterapeutyków.

Liczba ta stanowiła 13,11% wszystkich zgłoszeń nadesłanych w roku 2016 z tego źródła.

W większości przypadków były to reakcje znane, opisane w charakterystykach produktów leczniczych, dotyczące leków od dawna stosowanych.

Część z nich dotyczyła ciężkich reakcji nadwrażliwości, ale opisywano także inne powikłania polekowe. Między innymi przekazano następujące opisy:

Lewofloksacyna

► 57-letniemu pacjentowi podano doustnie lewofloksacynę w dawce 500 mg w ramach kontynuacji leczenia wysiękowego zapalenia opłucnej. Po zażyciu pierwszej dawki wystąpiła reakcja anafilaktyczna - zlewne poty, spadek ciśnienia tętniczego, utrata przytomności i drgawki. Chorego po podaniu glikokortykosteroidów i płynów karetka pogotowia przewiozła do szpitala. Mężczyzna powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

Przed zastosowaniem lewofloksacyny pacjent przyjmował i nadal przyjmuje kilka leków z powodu tocznia (metyloprednizolon, ketoprofen, metotresat, kwas foliowy, hydrochlorochinę). U mężczyzny w przeszłości nie występowały drgawki.

Reakcja anafilaktyczna jest spodziewanym działaniem niepożądanym dla lewofloksacyny. Nie wydaje się, by inne stosowane przez pacjenta leki miały wpływ na wystąpienie opisanej reakcji.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym

► U 24 letniej kobiety, podczas podania w iniekcji dożylniej amoksycyliny z kwasem klawulanowym w dawce 1g + 200 mg wystąpił wstrząs anafilaktyczny. Po wdrożeniu odpowiedniego postępowania terapeutycznego objawy wstrząsu ustąpiły. Wstrząs anafilaktyczny jest reakcją spodziewaną dla tego leku. Jej wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u osób, u których w przeszłości stwierdzono nadwrażliwość na penicyliny. Pacjentka nie zgłaszała w przeszłości by jakiś lek wywołał u niej reakcje nadwrażliwości.

► Dziewczynka w wieku rok i 4 miesiące otrzymywała amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 990 mg/dobę z powodu nieropnego zapalenia ucha środkowego. W szóstej dobie leczenia wystąpiły zmiany plamisto-obrzętkowe na całym ciele z towarzyszącym obrzękiem twarzy. W trakcie zgłoszenia przypadku dziecko było w trakcie leczenia objawów. W informacji o leku wymieniono wysypkę, pokrzywkę, rumień wielopostaciowy i obrzęk jako objawy spodziewane. Reakcję oceniono jako ciężką.

► 95-letniej pacjentce podawano dożylnie przez 5 dni amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 1 g + 0,2 g. Powodem terapii było zakażenie dróg moczowych. W pierwszej dobie stosowania antybiotyku u chorej stwierdzono niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Objawy uszkodzenia nerek i wątroby są działaniami niespodziewanymi dla amoksycyliny i kwasu klawulanowego. Nie są to jednak objawy nieznanne dla tego antybiotyku. W europejskiej bazie danych zgromadzono ponad 100 opisów uszkodzenia wątroby i ponad 100 opisów niewydolności nerek związanych ze stosowaniem produktów amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Brak jest dodatkowych danych o przypadku. Próby skontaktowania się z lekarzem, który przekazał opis nie powiodły się.

Z jednej strony istnieje związek czasowy między opisanymi reakcjami a przyjmowaniem antybiotyku, z drugiej wystąpienie objawów już w pierwszej dobie podawania leku, obecność zakażenia w układzie moczowym oraz sędziwy wiek pacjentki rodzą wątpliwości, czy u chorej nie występowały już uszkodzenia narządowe przed rozpoczęciem leczenia.

Klindamycyna

► 79-letniej kobiecie po alloplastyce stawu kolanowego z powodu gorączki podawano przez 10 dni klindamycynę. Dwa dni od rozpoczęcia terapii u chorej pojawił się obrzęk u podstawy szyi, a w następnych dniach zmiany pęcherzowe w obrębie czerwień warzawowej i wykwyty rumieniowe na skórze grzbietu. Dermatolog zdiagnozował zespół Stevens-Johnsona o łagodnym przebiegu. Przypadek został oceniony jako ciężki. Pacjentka powróciła do zdrowia bez trwałych następstw. Zespół Stevens-Johnsona jest spodziewanym, rzadko występującym działaniem związanym z podawaniem klindamycyny.

Doksycyklina

▶ 63-letniej pacjentce z ostrym zapaleniem krtani i tchawicy podawano doustnie doksycylinę w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Następnego dnia od rozpoczęcia stosowania antybiotyku u chorej wystąpił wstrząs anafilaktyczny. Lekarz ocenił, że była to reakcja ciężka, zagrażająca życiu. W czasie sporządzenia zgłoszenia pacjentka była w czasie leczenia objawów. Wstrząs anafilaktyczny jest działaniem spodziewanym dla doksycykliny.

▶ 42-letniemu mężczyźnie podawano przez 21 dni doksycylinę doustnie, 2 razy na dobę z powodu ugryzienia przez kleszcza. Dziewiętnastego dnia leczenia u pacjenta stwierdzono wysypkę i zespół Stevens-Johnsona. W czasie przekazywania zgłoszenia mężczyzna był w trakcie leczenia objawów. Reakcje zostały ocenione jako ciężkie. Zarówno pokrzywka jak zespół Stevens-Johnsona są działaniami spodziewanymi, opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Cefuroksym

▶ U 28-letniej kobiety wystąpił wstrząs anafilaktyczny po zastosowaniu jednej ampułki cefuroksymu o mocy 750 mg. Reakcję oceniono jako ciężką. Nie podano przyczyny zastosowania leku ani czy objawy ustąpiły. W informacjach dodatkowych podano, że pacjentka jest alergikiem i w przeszłości występowały u niej wstrząsy anafilaktyczne. Nie podano jednak leków, po których to nastąpiło. Wstrząs anafilaktyczny jest działaniem spodziewanym dla cefuroksymu.

▶ U innej 28-letniej kobiety wystąpił wstrząs anafilaktyczny po podaniu jednej dawki - 750 mg cefuroksymu. Wskazaniem do zastosowania leku było ostre zapalenie oskrzeli. Pacjentka powróciła do zdrowia bez trwałych następstw. Reakcję oceniono jako ciężką. Z przeprowadzonego wywiadu wynika, że kobieta w przeszłości przyjmowała cefuroksym i nie doświadczała działań niepożądanych.

▶ 45-letniemu mężczyźnie z zaostrzeniem obturacyjnej choroby płuc podawano cefuroksym w dawce 2 g. Po kilku minutach od podania leku wystąpiły objawy wstrząsu anafilaktycznego wymagające intubacji i podania amin presyjnych. Objawy ustąpiły. Chory wcześniej nie miał reakcji nadwrażliwości na żaden produkt leczniczy. Reakcja była ciężka i spodziewana.

▶ 69-letniemu mężczyźnie z przerostem gruczołu krokowego, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą podawano dożylnie cefuroksym w dawce 1,5 g. U pacjenta wystąpiła zapaść, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia, nudności. Chory powrócił do zdro-

wia bez trwałych następstw. Była to reakcja ciężka i spodziewana. Reakcje nadwrażliwości opisane są w informacji o leku.

▶ 86-letniej pacjentce z niedrożnością porażoną jelit podano cefuroksym w dawce 1,5 g. U chorej nastąpiło zatrzymanie oddechu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego. Było to działanie ciężkie, zagrażające życiu, spodziewane.

Ciprofloksacyna

▶ U 19-letniej pacjentki, która otrzymywała dożylnie ciprofloksacynę z powodu ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, podejrzewano zapalenie żyły powierzchownej ramienia lewego. Reakcja została przez lekarza oceniona jako nieciężka. Jest to działanie opisane i znane w odniesieniu do ciprofloksacyny.

W opisanych powyżej przypadkach przedstawiono ciężkie, niejednokrotnie zagrażające życiu powikłania polekowe. Departament nie zawsze dysponował wszystkimi informacjami, które byłyby przydatne w czasie analizy i oceny danego zgłoszenia. Zdajemy sobie także sprawę, że pacjenci nie zawsze pamiętają jakie leki przyjmowali w przeszłości, co w przypadku reakcji nadwrażliwości ma znaczenie. Do przeglądu wybraliśmy niewielką część zgłoszeń. We wszystkich stosowanie antybiotyku/chemioterapeutyku było uzasadnione. Niestety antybiotyki bywają nadużywane, przede wszystkim stosowane „na wszelki wypadek” w infekcjach wirusowych. Przy ich przepisywaniu warto pamiętać, że mogą one wywołać ciężkie reakcje, a w przypadku nieuzasadnionego stosowania pacjent narażony jest na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy braku korzyści terapeutycznych.

Obok zgłoszeń o produktach dostępnych z przepisu lekarza Departament otrzymuje także opisy przypadków związane ze stosowaniem leków dostępnych w sprzedaży odręcznej. Dotyczy to m.in. furaginy. Poniżej kilka przykładów zgłoszonych przez lekarzy. Nawet gdy chory leczy się samodzielnie, to w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie gdy są one ciężkie i uciążliwe, zwraca się on do lekarza.

Furagina

▶ U 23-letniej kobiety stosującej furaginę z powodu infekcji dróg moczowych na podszewkach wystąpiły pęcherze o dobrze napiętych pokrywach (część zmian wypełniona była treścią krwistą), grudki obrzękowe i pęcherzyki, rumień i masywny obrzęk stóp oraz pojedyncze ogniska rumieniowe na kończynach górnych i twarzy. Pacjentka zażywała furaginę w dawce 3 razy po 2 tabletki na dobę przez 5 dni. Po 3 dniach od zakończenia przyjmowania leku wystąpiły wy-

mienione powyżej objawy. Opisane w zgłoszeniu zmiany skórne są niespodziewane w odniesieniu do charakterystyk produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną furaginę, zarejestrowanych w Polsce. Zgłoszenie pochodzi od lekarza, który ocenił reakcje jako ciężkie (hospitalizacja lub jej przedłużenie). W opisie nie ma informacji odnośnie wywiadu lekarskiego, w tym współistniejących chorób, stosowanych jednocześnie leków, wyników badań dodatkowych. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a obserwowanymi reakcjami. W piśmiennictwie opisywane są różne, w tym ciężkie reakcje skórne towarzyszące stosowaniu furaginy.

▶ U 31-letniej kobiety w 35 tygodniu ciąży zastosowano furaginę z powodu stwierdzenia licznych bakterii w osadzie moczu. Po przyjęciu dwóch dawek leku nastąpiło porażenie nerwu twarzowego po stronie prawej, ocenione przez lekarza na IV stopień w skali House-Brackmanna. Objawami porażenia były: wygładzona bruzda nosowo-wargowa, opadający kącik ust, niedomykanie powieki, odrętwienie języka, znaczna utrata zmysłu smaku, asymetria spoczynkowa i przy marszczeniu czoła. Pacjentka bez alergii na leki i bez towarzyszących chorób.

Lekarz zgłaszający ocenił działanie niepożądane jako ciężkie. W informacji o leku nie wymieniono porażenia nerwu twarzowego jako potencjalnego niepożądanego działania leku, natomiast neuropatia obwodowa, także o ostrym lub nieodwracalnym przebiegu jest spodziewanym działaniem ujętym w charakterystyce produktu leczniczego. Do czynników etiologicznych zalicza się infekcje wirusowe i bakteryjne, dlatego nie można wykluczyć, iż do wystąpienia objawów doszłoby również z innych przyczyn niż podanie leku. Istnieje związek czasowy między stosowaniem leku a wystąpieniem objawów. W europejskiej bazie danych nie odnaleziono (oprócz tu opisanego) podobnego przypadku. Furagina nie jest stosowana w większości państw zachodnioeuropejskich, dlatego nie możemy skorzystać w tym przypadku z doświadczenia z innych krajów.

▶ 17-letni chłopiec leczony był przez matkę furaginą w dawce jedna tabletką na dobę przez 5 dni

z powodu podejrzenia infekcji dróg moczowych. (U chłopca występowały bóle okolicy lędźwiowej, które matka bez konsultacji z lekarzem uznała za objaw zakażenia dróg moczowych).

U chorego już w pierwszej dobie zażywanie leku wystąpiły: bóle głowy, wysypka uogólniona ze złuszc-

zaniem się, nudności, wymioty, zapalenie wątroby z cholestazą, gorączka, zapalenie spojówek.

Chłopiec został skierowany do kliniki z powodu gorączki i zlewnej wysypki na powierzchni całego ciała. Pierwsze objawy pojawiły się na 4 dni przed przyjęciem do szpitala. W kolejnych godzinach choroby pojawiły się 2-krotnie wymioty, gorączka, ból gardła i uogólniona wysypka. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym dobrym – bez zaburzeń funkcji życiowych. Z odchyień od normy: występowała nasilona uogólniona wysypka na powierzchni całego ciała w postaci żywoczerwonych plam i grudek, na twarzy obecny trójkąt Fiłatowa oraz linie Pasti na tułowiu, gardło lekko zaczerwienione, migdałki niewidoczne spod łuków podniebiennych, ponadto u chorego stwierdzono powiększenie wątroby, obustronne zapalenie spojówek z silnym alergicznym odczynem wokół oczodołów. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono umiarkowanie podwyższony wskaźnik stanu zapalnego - CRP (78 mg/l), zapalenie wątroby z cholestazą (Alat 203 U/l, Aspat 47 U/l, GGTP 113 U/l), miernie podwyższone IgE (162 IU/ml) mogące świadczyć o alergizacji, miernie podwyższone ASO (262 IU/ml) świadczące o przebytej infekcji paciorkowcowej, wykładniki serologiczne świadczące o przebyłym pierwotnym zakażeniu wirusem EBV (dawniej niż 5-6 miesięcy temu), dodatnie serologiczne wykładniki przebytego zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*.

Na podstawie badania ogólnego moczu oraz posiewu wykluczono zakażenie układu moczowego. Na podstawie rtg klatki piersiowej wykluczono zapalenie płuc. W wykonanym USG jamy brzusznej nie stwierdzono istotnych odchyień od normy, wymiar wątroby w granicach normy wieku. Ze względu na zapalenie wątroby wykluczono u pacjenta zakażenie HBV oraz HCV, pozostałe wykładniki funkcji wątroby nie budziły zastrzeżeń. Obraz kliniczny nie był jednoznaczny, morfologia wysypki odpowiadała wysypce płoniczej – po pobraniu materiału do badań bakteriologicznych włączono empirycznie cefazolinę nie uzyskując jednak spodziewanej poprawy, przeciwwuczuleniuwo podano klemastynę. Ze względu na bardzo nasilone zmiany zapalne spojówek i ból w okolicy oczodołów pacjent był konsultowany okulistycznie – stwierdzono zapalenie spojówek z jednoczesnym silnym odczynem alergicznym – po zastosowaniu leczenia zgodnie z zaleceniami okulisty uzyskano szybką poprawę, ból i świąd oczu wyraźnie o mniejszym nasileniu, pacjent mógł swobodnie otworzyć oczy, zmniejszyło się zaczerwienienie spojówek. W wymazie z gardła – flo-

ra fizjologiczna, posiew krwi – jałowy. Całokształt obserwacji przemawiał najbardziej za odczynem alergicznym związanym z niepożądanym odczynem polekowym po furaginie. W zróżnicowaniu wzięto również pod uwagę zapalenie naczyń – konsultowano pacjenta kardiologicznie i nie stwierdzono nieprawidłowości. W dniu hospitalizacji objawy skórne wyraźnie ustępują, wykładniki zapalenia wątroby są wyraźnie niższe, chłopiec wypisany do domu z zaleceniem zgłoszenia się do poradni chorób zakaźnych.

Bóle głowy, wysypka, nudności i wymioty, gorączka są działaniami spodziewanymi w większości charakterystyk produktów leczniczych zawierających furaginę jako substancję czynną. W niektórych charakterystykach odnotowano także jako zaburzenia wątroby i dróg żółciowych objawy polekowego zapalenia wątroby oraz żółtaczkę cholestatyczną. Zapalenie spojówek jest działaniem niespodziewanym, jednak lekarz zaklasyfikował to działanie jako jeden z objawów odczynu alergicznego. Związek czasowy przemawia za związkiem przyczynowo-skutkowym.

Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw. Opisany przypadek został oceniony jako ciężki (wymagał hospitalizacji).

Ostatni przykład obrazuje zagrożenia, jakie pociąga za sobą samoleczenie. Pacjent otrzymał lek, na podstawie niewłaściwego rozpoznania. Został niepotrzebnie narażony na niepożądane działania leku, których konsekwencją było leczenie w szpitalu.

Oprócz antybiotyków/chemioterapeutyków, grupą leków po której Departament otrzymał w zeszłym roku sporo zgłoszeń są środki kontrastowe - było ich 375, czyli 14,51%. Opisywały głównie reakcje nadwrażliwości od wysypek po - szczęśliwie rzadko występujące - ciężkie reakcje, w tym wstrząsy anafilaktyczne. Ciągłe stosunkowo sporą część zgłoszeń stanowią reakcje po metotreksacie (6,31%). Jak wyjaśnialiśmy niejednokrotnie związane to jest z wymogiem zgłaszania tych reakcji w przypadku zmiany leczenia pacjenta na inny lek (lek biologiczny), gdy metotreksat okaże się nieskuteczny lub źle tolerowany przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Wymóg dotyczy terapii w ramach programu lekowego.

Jeżeli weźmiemy po uwagę liczbę zarejestrowanych w Polsce produktów i porównamy ją z liczbą zgłoszeń z monitorowania spontanicznego to widać, że trudno opracowywać statystyki i próbować wysnuwać racjonalne wnioski. Zbyt mała liczba zgłoszeń na to nie pozwala. Możemy próbować robić zestawienia

zgłoszeń pod kątem specyficznych działań niepożądanych, ale również w tym przypadku trudno doszukać się w nich prawidłowości.

Przykładowo w zeszłym roku zgłoszono 3 przypadki zespołu Stevens-Johnsona:

Dwa opisane powyżej, związane ze stosowaniem antybiotyków i jeden po lamotryginie.

▶ 11-letni chłopiec z powodu zaburzeń zachowania leczony był lamotryginą w dawce 75 mg/dobę. Pod 26 dniami od rozpoczęcia stosowania u dziecka rozwinął się zespół Stevens-Johnsona. Stało się to powodem hospitalizacji. Chłopiec powrócił do zdrowia bez trwałych następstw. W przeszłości u dziecka występowała wysypka po stosowaniu lamotryginy.

Zespół Stevens-Johnsona jest znanym, ciężkim, rzadko występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem lamotryginy.

W ostrzeżeniach zawartych w charakterystyce produktu leczniczego znajdziemy zapis, że jeżeli u pacjenta wystąpi zespół Stevens-Johnsona, to nie wolno go ponownie leczyć tym lekiem. Wysypki mogą być pierwszym sygnałem rozwoju zespołu Stevens-Johnsona. Dlatego szczególnie u dzieci należy zwracać uwagę na objawy skórne i w chwili ich wystąpienia zdiagnozować ich przyczynę. Uznanie, że zmiany skórne nie są objawem np. choroby zakaźnej wieku dziecięcego, ale są wynikiem stosowania leku powinno być powodem odstawienia leku. Wiadomo, że lamotryginę nie można odstawiać gwałtownie, jeżeli stosowana jest jako lek przeciwpadaczkowy. Warto także wspomnieć, że wysypki po lamotryginie częściej występują u dzieci niż u dorosłych i częściej mają wtedy ciężki przebieg. Jeżeli w przeszłości u dziecka występowała wysypka (tak jak w opisanym przypadku) nie zaleca się jej ponownego podania, chyba, że spodziewane korzyści ze stosowania są większe od możliwych do przewidzenia zagrożeń.

Zgłoszono też 3 przypadki obrzęku Quinckego - dwa po ibuprofenie, jeden po preparacie Phostal 350.

▶ 20-letni mężczyzna z dychawicą oskrzelową otrzymał preparat Phostal jako immunizację swoistą w celu zapobiegania klinicznym skutkom wynikającym z kontaktu z alergenem (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego). U chorego wystąpiła pokrzywka z obrzękiem Quinckego. Pacjent wrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka są reakcjami spodziewanymi dla tego produktu.

► 13-letnia dziewczynka zażyła ibuprofen w dawce 200mg z powodu bólu głowy. Wystąpił obrzęk naczynioruchowy Quinckego. Pacjentka powróciła do zdrowia bez trwałych następstw. Działanie zostało zakwalifikowane jako ciężkie.

W charakterystyce produktu leczniczego nie wymieniono obrzęku naczynioruchowego jako potencjalnego działania niepożądanego; wymieniony jest natomiast obrzęk języka i krtani. W piśmiennictwie opisane są przypadki obrzęku naczynioruchowego po ibuprofenie.

► 5-letniej dziewczynce podano ibuprofen w syropie w dawce 450 mg/dobę z powodu gorączki. U dziecka wystąpił obrzęk Quinckego. Dziewczynka była hospitalizowana, powróciła do zdrowia bez trwałych następstw.

Ibuprofen jest jednym z najczęściej zażywanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Obrzęk naczynioruchowy jest rzadkim, ale ciężkim i niejednokrotnie wymagającym szybkiej interwencji działaniem niepożądanym (np. gdy obrzęk obejmuje gardło i krtani).

Poniżej przedstawiamy przykłady różnych istotnych działań niepożądanych nadesłanych w ubiegłym roku.

Olanzapina - utrata przytomności

► 42-letni mężczyzna ze schizofrenią leczony był preparatem domięśniowym olanzapiny podawanym co 28 dni. U chorego po półtora roku podawania leku wystąpiły drgawki i utrata przytomności. Leczenie rozpoczęto w 2015 r. i kontynuowano po wystąpieniu powyższej reakcji. Pacjent był hospitalizowany, objawy ustąpiły. Drgawki i utrata przytomności są znanymi działaniami niepożądanymi dla olanzapiny. Reakcja oceniona została jako ciężka.

► 45-letni mężczyzna w warunkach szpitalnych, otrzymywał domięśniowo olanzapinę w dawce 405 mg co 2 tyg. z powodu schizofrenii paranoidalnej. U chorego wystąpiła utrata przytomności trwająca ok. 50 minut, senność utrzymująca się około 6 godzin, pobudzenie, wymioty (trzykrotnie), dezorientacja. Ciśnienie tętnicze wynosiło 107/82 mmHg, tętno 122/min., glikemia 143 mg%, temp. 36,6°C. Wcześniejsze podanie leku nie pociągnęło za sobą wystąpienia powikłań. W momencie przesyłania zgłoszenia pacjent był w trakcie leczenia objawów. Objawy uznane zostały za ciężkie.

Utrata przytomności może wystąpić przy zbyt szybkim przenikaniu leku do naczyń krwionośnych. Do bazy Eudravigilance zgłoszono kilkadziesiąt przypadków utraty przytomności wiązanych z podaniem olanzapiny.

Obniżone ciśnienie krwi może wystąpić w przypadku podania zbyt dużej dawki leku (według charaktery-

styki produktu leczniczego zastosowana dawka leku powinna być stosowana co 4 tygodnie, a w tym przypadku zastosowano dwutygodniową przerwę), dezorientacja, podwyższony poziom glukozy we krwi, senność. Pobudzenie jest działaniem spodziewanym; wymioty to nowe działanie niepożądane, jednak zgłaszane do bazy Eudravigilance. Stosowanie olanzapiny obarczone jest ryzykiem wystąpienia bardzo wielu reakcji niepożądanych. W przypadku postaci leku o przedłużonym uwalnianiu uwrażliwia się chorych, by zwracali uwagę na wszelkie niepokojące objawy i zgłaszali je lekarzowi sprawującemu nad nim opiekę.

Microgynon - uszkodzenie wątroby

► 31-letnia pacjentka przez 3 miesiące przyjmowała środek antykoncepcyjny (etynyloestradiol z lewonorgestrellem). W związku ze złą tolerancją produktu zaprzestała jego stosowania. U kobiety występowała gorączka i infekcja bakteryjna o nieustalonej etiologii, w związku z tym przez 5 dni zażywała paracetamol do kilku tabletek dziennie. W badaniu stwierdzono cechy mięsaszowego uszkodzenia wątroby. Pacjentkę skierowano do szpitala. W badaniach wykluczono wirusowe zapalenie wątroby typu B i C. W momencie wysyłania przez lekarza opisu przypadku kobieta była w trakcie leczenia objawów. Działania niepożądane oceniono jako ciężkie. Stosowanie paracetamolu w dawkach terapeutycznych może prowadzić do uszkodzenia wątroby. Zwykle dotyczy to osób zażywających lek długo albo u pacjentów z chorobą alkoholową. Ostre uszkodzenie wątroby występuje zwykle w wyniku przedawkowania leku. Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą także w rzadkich przypadkach prowadzić do uszkodzenia wątroby. Nie można więc wykluczyć wpływu obu leków na zaistniałe powikłanie. W opisie przypadku nie podano także konkretnych danych odnośnie wielkości dawki zażywanego paracetamolu. Warto przy tej okazji nadmienić, że kobieta miała niską masę ciała (48 kg) i być może doszło do przedawkowania, gdy przy ustalaniu dawki nie wzięto tego pod uwagę.

Agranulocytoza - dwa przypadki jeden dotyczący tiamazolu, drugi klozapiny

► 75-letnia pacjentka przez miesiąc zażywała tiamazol w dawce 2 razy 10 mg z powodu nadczynności tarczycy. Po tym okresie u chorej stwierdzono agranulocytozę, ciężkie, zagrażające życiu działanie niepożądane.

Dla tiamazolu opisywano występowanie agranulocytozy w około 0,3 do 0,6% przypadków. Przed rozpoczęciem leczenia należy zwrócić uwagę pacjenta na objawy agranulocytozy takie jak zapalenie błony

śluzowej jamy ustnej, zapalenie gardła, gorączka. Zazwyczaj agranulocytoza pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, lecz może wystąpić jeszcze parę miesięcy po rozpoczęciu terapii oraz podczas ponownego włączenia leku do terapii. Zaleca się ścisłą kontrolę morfologii krwi przed- i po rozpoczęciu leczenia, szczególnie w przypadkach występowania wcześniej łagodnej granulocytopenii.

W przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu wykonania morfologii krwi z rozmazem. W razie potwierdzenia agranulocytozy konieczne jest odstawienie leku.

Wynik działania niepożądanego u tej pacjentki nie jest wiadomy.

▶ 61-letni pacjent leczony był w powodu schizofrenii klozapiną w dawce 200 mg na dobę. Po miesiącu terapii u chorego wystąpiła agranulocytoza. W momencie przekazywania opisu przypadku pacjent był w czasie leczenia objawów. Agranulocytoza jest rzadkim, zagrażającym życiu ale spodziewanym powikłaniem, które może towarzyszyć terapii klozapiną. Informacja o tym zagrożeniu znajduje się w ramce na początku charakterystyki produktu leczniczego. W dokumencie tym opisano szczegółowo sposób monitorowania pacjenta, objawy mogące wskazywać na wystąpienie powikłań hematologicznych oraz uwagę o konieczności przekazania pacjentowi odpowiednich wskazówek dotyczących rozpoznania objawów i konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza, gdy one wystąpią.

Metronidazol - liczne działania niepożądane

▶ 82-letnia kobieta przez trzy dni przyjmowała doustnie metronidazol, tabletki 250 mg z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W trzeciej dobie terapii u pacjentki wystąpiły zawroty głowy, nieźorność ruchów, upośledzenie wymowy (mowa „zacinająca się”), drżenia, zaburzenia koordynacji ruchowej. Chora powróciła do zdrowia bez trwałych następstw.

W przypadku metronidazolu bardzo rzadko mogą wystąpić objawy encefalopatii (np. stany splątania, gorączka, ból głowy, omamy, porażenie, wrażliwość na światło, zaburzenia widzenia i ruchu, sztywność karku) i podostry zespół mózdkowy (np. zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia mowy, zaburzenia chodu, oczopląs i drżenie), które zwykle ustępują po zaprzestaniu podawania produktu. Tak jak miało to miejsce w opisanym przypadku, wśród zaburzeń ze strony układu nerwowego zgłaszano także senność,

zawroty głowy, drgawki, bóle głowy. Na wystąpienie objawów i ich nasilenie mógł mieć także wpływ zaawansowany wiek chorej.

Atorwastatyna - zaburzenia oddychania, czasowa utrata wzroku, bóle mięśniowe

▶ 81-letni mężczyzna zażywał atorwastatynę (dawki i powodu stosowania leku nie podano). Działania niepożądane wystąpiły w czwartej dobie zażywania statyny w postaci problemów z oddychaniem, obrzęku m.in. błon śluzowych jamy ustnej, bólu mięśni, trudności z wykonywaniem podstawowych ruchów, czasowej utraty wzroku. W momencie przekazywania zgłoszenia pacjent był w trakcie leczenia objawów.

Obrzęk m.in. błon śluzowych jamy ustnej – nie został bezpośrednio opisany w charakterystyce produktu leczniczego, może być objawem obrzęku naczyń ruchowego (działanie spodziewane, bardzo rzadkie) wyrażonego jako problemy z oddychaniem - gdy obrzęk obejmuje jamę ustną, język czy gardło - (działanie nieopisane w charakterystyce produktu leczniczego). Ból mięśni jest działaniem spodziewanym, charakterystycznym dla wszystkich statyn. Trudności z wykonywaniem podstawowych ruchów – nie zostało bezpośrednio opisane w charakterystyce produktu leczniczego, wymienione jest zmęczenie, astenie oraz bóle mięśniowe mogące być przyczyną powyższych objawów. Należy brać pod uwagę także zaawansowany wiek chorego. Czasowa utrata wzroku – w charakterystyce w punkcie 4.8 wymienia się zaburzenia widzenia, jako działanie bardzo rzadkie. W europejskiej bazie danych zgromadzono zgłoszenia opisujące trudności w oddychaniu/duszność, obrzęk błony śluzowej jamy ustnej oraz czasową utratę wzroku.

Takrolimus stosowany miejscowo - ból gałek ocznych, napięcie i rumień skóry

▶ Kobieta zaczęła stosować na zlecenie lekarza dermatologa takrolimus w maści z powodu utrzymujących się od dłuższego czasu czerwonych plam w okolicy kąsików ust. W drugiej dobie leczenia wystąpił w nocy ból i uczucie gorąca gałek ocznych, pieczenie i łzawienie, a rano uczucie napięcia i ściągania skóry z odczuwalnym rumieniem i pieczeniem. Okulista potwierdził niepokojący stan spojówek i zalecił aplikację dwóch rodzajów kropli.

Uczucie pieczenia skóry i rumień w miejscu podania jest spodziewanym działaniem niepożądanym. Natomiast pacjentka opisywała rumień na całej twarzy. Uczucie gorąca gałek ocznych i ich pieczenie są prze-

jawem podrażnienia oczu. Powikłania okulistyczne oraz uczucie napięcia i ściągania skóry oraz rumień skóry twarzy nie są wymienione w charakterystyce produktu leczniczego. Natomiast w europejskiej bazie danych zgromadzono przypadki bólu oczu, podrażnienia oczu, łzawienia, ściągania.

Syrop z wyciągiem suchym z liści bluszczu pospolitego - reakcje skórne

▶ 67-letnia kobieta przyjmowała syrop z wyciągiem z liści bluszczu pospolitego z powodu kaszlu w dawce 3 razy dziennie 1 łyżeczka. W czwartej dobie leczenia u chorej wystąpiły czerwone wybroczyny (wylewy podskórne) na nogach i rękach. W przeszłości u kobiety występowała alergia na antybiotyk (nie podano jaki). W charakterystyce produktu leczniczego nie wymieniono wybroczyn i wylewów podskórnych. Nie odnotowano także tego typu reakcji w przypadkach zgłoszonych do europejskiej bazy danych. Istnieje związek czasowy pomiędzy stosowaniem leku a wystąpieniem objawów, brak jednak danych na temat dalszego przebiegu leczenia, informacji o ewentualnych innych stosowanych lekach i współtowarzyszących chorobach. Opis przypadku jest zbyt słabo udokumentowany, by można było rozstrzygnąć o istnieniu związku przyczynowo-skutkowego. Ważną byłaby informacja czy objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia oraz czy przy ponownej ekspozycji znowu się pojawiły.

Montelukast - zaburzenia snu, koszmary senne

W roku ubiegłym Departament otrzymał dwa zgłoszenia na ten temat – jedno od lekarza, drugie od rodzica pacjenta.

▶ 11-letni chłopiec od półtora roku leczony był montelukastem z powodu astmy - 1 tabletką dziennie.

U dziecka występowały w czasie, gdy lek był podawany lęki nocne (koszmary senne) i nadpobudliwość. Oprócz montelukastu chłopiec leczony był rispoleptem z powodu padaczki i obserwowany był w kierunku nadpobudliwości. Drugim dodatkowym lekiem była desloratadyna podawana z powodu alergicznego nieżyty nosa. Reakcja oceniona została jako nieciężka. Zaburzenia snu, w tym koszmary senne są znanym objawem towarzyszącym stosowaniu montelukastu.

▶ Drugi przypadek dotyczył 15-letniej dziewczynki. Jej matka dokładnie opisała objawy. Pacjentka otrzymywała montelukast w dawce 10 mg jeden raz na dobę z powodu astmy oskrzelowej. Lek podawany był wieczorem ok. godziny 18. Po 7 dniach od rozpoczęcia zażywania montelukastu dziewczynka zaczęła cierpieć na bezsenność, stała się drażliwa,

w nocy płakała i była pobudzona. U chorej występowało obniżenie nastroju i zmęczenie spowodowane brakiem snu. Dziewczynka zasypiała dopiero rano. Po nieprzespanej nocy miała problem z koncentracją na zajęciach w szkole, Objawy ustąpiły 2 dni po odstawieniu leku.

Tetrabenazyna - zespół okulogyryczny

▶ U 18-letniego pacjenta leczonego z powodu zespołu Tourette'a tetrabenazyną w dawce 62,5 mg na dobę wystąpił zespół okulogyryczny. W charakterystyce produktu leczniczego nie wymieniono tego działania niepożądanego. Można go jednak znaleźć w drukach brytyjskich. Jest to jedyne zgłoszenie tego działania leku jakie otrzymał Departament od początku swojej działalności. Reakcja ta była wymieniona jako powikłanie stosowania innych leków. Wiadomo, że może ono wystąpić po stosowaniu domperidonu, metoklopramidu, olanzapiny, benzodiazepin, amantadyny, cisplatin, haloperidolu, karbamazepiny, nifedipiny, rezerpiny i innych leków.

Problem w ocenie związku przyczynowo-skutkowego między tetrabenazyną a zespołem okulogyrycznym polega na tym, że jako jego potencjalną przyczynę wymienia się sam zespół Tourette'a. Objaw ten może wystąpić także w przebiegu innych chorób – np. w stwardnieniu rozsianym, chorobie Parkinsona, zapaleniu mózgu, szczególnie wywołanym przez wirusa Herpes, czy żółtacze jąder podkorowych.

Allopurinol - erythrodermia

▶ 52-letni mężczyzna był leczony allopurinolem z powodu podwyższonego stężenia kwasu moczowego w dawce 300 mg na dobę. U chorego wystąpiła erythrodermia. Pacjent był hospitalizowany. Przypadek zgłosił lekarz specjalista dermatolog-alerlog. W charakterystyce produktu leczniczego nie jest wymieniona konkretnie erythrodermia jako objaw niepożądany, ale znajdują się zapisy na temat różnych reakcji skórnych, w tym osutek oraz ostrzeżenie o konieczności przerwania stosowania leku w przypadku pojawienia się zmian skórnych. Reakcja została oceniona jako ciężka.

Metoklopramid - reakcja nadwrażliwości

▶ 9-letni chłopiec po zabiegu usunięcia migdałka gardłowego miał odruchy wymiotne i niewielkie krwawienie z nosa. Otrzymał dożylnie 1 ampułkę metoklopramidu. Po 5 minutach od podania na skórze całego ciała pojawiła się różowa, swędząca wysypka o charakterze pokrzywki. Dziecku podano deksametazon i preparat wapnia. W związku z tym, że pokrzyw-

ka nie ustępowała po półtorej godzinie podano znowu deksametazon i preparat wapnia oraz 750 ml płynów infuzyjnych. Po trzech godzinach od zabiegu chłopiec zasnął w drodze do toalety. Pacjenta przewieziono z Oddziału Chirurgii na Oddział Dziecięcy gdzie stan chłopca się ustabilizował, zmiany skórne ustąpiły.

Wysypka, spadek ciśnienia, reakcje nadwrażliwości po metoklopramidzie są znanymi i opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego objawami. Reakcje opisane zostały jako ciężkie ze względu na ich nasilenie i przedłużenie hospitalizacji dziecka.

Golimumab – sarkoidoza

33-letnia kobieta leczona była golimumabem w dawce 50 mg s.c. raz w miesiącu z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W trzecim miesiącu terapii u pacjentki wystąpił kaszel. W wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia. Wykonano ich biopsję, na podstawie której rozpoznano sarkoidozę. Leczenie golimumabem przerwano. W chwili nadesłania zgłoszenia pacjentka czekała na konsultację pulmonologa, nie są znane jej dalsze losy. Reakcję oceniono jako ciężką.

Sarkoidoza to rzadkie, ale spodziewane działanie niepożądane produktu leczniczego Simponi. Istnieje związek czasowy pomiędzy zastosowaniem produktu leczniczego Simponi, a wystąpieniem działania niepożądanego.

Sulfasalazyna – zespół Lyella

Córka zgłosiła wystąpienie zespołu Lyella u matki leczonej sulfasalazyną z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Najbardziej dotkliwym powikłaniem u chorej było uszkodzenie rogówki i związana z tym utrata wzroku. Zespół Lyella jest działaniem niepożądanym (opisanym w charakterystyce produktu leczniczego) ciężkim i w wielu przypadkach zagrażającym życiu, występującym bardzo rzadko.

Na zakończenie dwa zgłoszenia od pacjentów o nieco innym charakterze.

Evra - reakcja nadwrażliwości

Pacjentka od 2 lat stosowała ten system transdermalny i była z niego zadowolona. Po zakupie nowego opakowania już po przyklejeniu pierwszego plastra zauważyła różnicę. Plaster doskonale się trzymał w porównaniu z plastrami z poprzedniego opakowania, które po pewnym czasie delikatnie odklejały się na rogach. U kobiety już wieczorem wystąpił świąd i odczucie ciepła (jakby plaster był rozgrzewający). Następnego dnia wieczorem sytuacja się pogorszyła.

Kobieta zgłosiła się do lekarza, który stwierdził ostrą reakcję alergiczną. Lekarz doradził by zdjąć plaster i nalepić kolejny w innym miejscu. Sytuacja się powtórzyła. Po usunięciu plastra skóra była spuchnięta (dokładnie w miejscu gdzie uprzednio nalepiony był plaster). Na miejscu po plastrze pojawiły się wypryski z płynem surowicznym. Zmiany wymagały leczenia maścią ze steroidem, Nowe opakowanie plastrów, które wywołały reakcje skórne wytworzone zostało przez innego producenta.

Tego typu reakcję może wychwycić w pierwszej kolejności pacjent, ponieważ to on ma w ręku opakowanie produktu. Może zwrócić uwagę na jego inny wygląd, zmianę wytwórcy itd.

Lekarz wypisując receptę, nie wie jaki produkt nabeździe pacjent i czy zaistnieje różnica między odpowiednikami leku wytworzonymi przez różnych producentów lub zmieni się skład jakościowy lub ilościowy substancji pomocniczych w konkretnym przepisanej produkcie. W związku z tym, że reakcję nadwrażliwości może wywołać każda substancja produktu leczniczego ważne jest zamieszczanie na opakowaniu pełnego składu danego preparatu. Daje to możliwość porównania i stwierdzenia różnic.

Takrolimus w maści

Chodzi o opisane już zgłoszenie, w którym pacjentka opisuje ból gałek ocznych i pieczenie skóry.

Na zakończenie listu chora zwraca uwagę, że musiała przerwać stosowanie leku, a za opakowanie zapłaciła dużą kwotę.

Sugerowała by produkować lek także w mniejszych opakowaniach, wówczas w przypadku pojawienia się reakcji niepożądanych i konieczności przerwania stosowania maści strata finansowa poniesiona przez pacjenta byłaby mniejsza.

Może firmy farmaceutyczne powinny wziąć pod uwagę takie rozwiązanie, zwłaszcza w przypadku leków bardzo drogich.

Cytowane powyżej przypadki oceniły: Sabina Filipowicz, Debra Gościak, Bożena Graboń-Syrzistie, Magdalena Marcinkowska, Monika Trojan, Elżbieta Weresińska, Anna Witwicka, Edyta Zielińska, Małgorzata Żochowska.

Wyboru przypadków dokonała Agata Maciejczyk

Zasadność i bezpieczeństwo suplementacji witaminą B6. Przegląd wybranych danych

*The rationale and safety of vitamin B6 supplementation.
Overview of selected data*

Mirostaw Gospodarczyk

Słowa kluczowe: witamina B6 (pirydoksyna), suplementacja, Lareb, zalecana dawka dobową, współpraca między urzędami holenderskimi, Cochrane, EBM, ryzyko hipowitaminozy B6, INH

Streszczenie: Medycyna oparta na dowodach nie potwierdza potrzeby suplementacji witaminą B6 osób stosujących zrównoważoną dietę. Przypadki przedawkowania lub niedoboru witaminy B6 są sporadyczne i nie wymagają specjalnego leczenia. W czasie leczenia izoniazidem (INH) konieczne jest jednoczesne podawanie witaminy B6. Decyzja holenderskich odpowiednich władz nakazująca zmniejszenie zawartości witaminy B6 w suplementach diety jest racjonalna.

Key words: vitamin B6 (pyridoxine), supplementation, Lareb, daily dose recommendation, collaboration between Dutch authorities, Cochrane, EBM, risk of hypovitaminosis B6, INH

Summary: Evidence Based Medicine data does not confirm the need for vitamin B6 supplementation with a balanced diet persons. Cases of overdose or vitamin B6 deficiency are sporadic and they do not require special treatment. During treatment with isoniazid (INH), vitamin B6 must be co-administered due to the prevention of peripheral neuropathy. The decision of the Dutch authorities to reduce the vitamin B6 content of dietary supplements seems resonable.

Suplementacja osób bez ryzyka hipowitaminozy B6

W grudniu 2016 roku Holenderskie Centrum Nadzoru na Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*) opublikowało na swojej stronie internetowej zalecenie dotyczące największej dawki dobowej witaminy B6 (pirydoksyna) zawartej w suplementach diety, która dla dorosłych wynosi 21 mg. Nie określono zalecanej dawki dobowej witaminy B6 dla dzieci i innych grup konsumentów. Zalecenie zostało przygotowane na podstawie otrzymanych przez Lareb około 80 pojedynczych zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących przedawkowania witaminy B6 związanych z przyjmowaniem wielowitaminowych produktów leczniczych dostępnych bez recepty zawierających witaminę B6. Lareb na podstawie przeglądu danych zawartych w zgłoszeniach pojedynczych ocenił ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania witaminy B6 w zależności od dawki dobowej, następnie podsumowanie oceny wraz z propozycją zaleceń przesłał do Dutch Food Safety Authority (NVWA), organu będącego odpowiednikiem Głównego Inspektora Sanitarnego w Polsce, który z kolei przekazał przygotowane przez Lareb zalecenia holenderskiemu Ministrowi Zdrowia,

Opieki Społecznej i Sportu. Minister zaakceptował zaproponowane zalecenia, zobowiązując podmioty wytwarzające suplementy diety do ich stosowania [1].

W zgłoszeniach pojedynczych ocenianych przez Lareb dominowały drżenia, mrowienia rąk i stóp będące jednym z objawów neuropatii obwodowej związanej z przedawkowaniem witaminy B6. Ryzyko wystąpienia neurotoksycznych działań witaminy B6 zależy od dawki dobowej i czasu przedawkowania, ale z powodu niemożności, także z powodów etycznych, przeprowadzenia badań z randomizacją z udziałem ludzi, nie określono precyzyjnie wielkości dawek dobowych i czasu przedawkowania wywołującego neuropatię obwodową. Konsekwencją tego stanu rzeczy jest brak możliwości określenia największej dobowej dawki bezpiecznej. Dostępne dane pochodzą z badań na zwierzętach [2] i pojedynczych, niezaplanowanych obserwacji dotyczących ludzi. W USA na podstawie tego rodzaju niepełnych danych przyjęto, że największa bezpieczna dawka dobową witaminy B6 wynosi 100 mg [3], czyli jest niemal pięciokrotnie większa niż aktualne zalecenia holenderskie (21 mg na dobę).

Należy podkreślić, że powyższe rozważania i zalecenia dotyczą osób zdrowych przyjmujących su-

plemety zawierające witaminę B6 lub produkty lecznicze witaminy B6, ponieważ oczekują dodatkowych korzystnych skutków zdrowotnych swego postępowania.

Dane dotyczące prawdziwości tego przekonania i jego racjonalności są skąpe i mało przekonujące, choć wyniki niektórych badań bez randomizacji wskazują, że np. suplementacja witaminą B6 w czasie ciąży może powodować większą punktację czynności życiowych noworodków mierzonych skalą Apgar, większą masę urodzeniową, zmniejszenie częstości występowania porodów przedwczesnych i wad rozwojowych. Niezależna międzynarodowa, pozarządowa organizacja typu *non-profit* której celem jest ułatwianie podejmowania świadomych i trafnych decyzji, dotyczących postępowania medycznego, poprzez opracowywanie dowodów w oparciu o zasady medycyny opartej na dowodach (EBM- *Evidence Based Medicine*) opublikowała w 2017 r. przegląd systematyczny weryfikujący niektóre możliwe korzyści. Do przeglądu włączono cztery badania z randomizacją, które przeprowadzono od 1960 r. do 1983 r. w których uczestniczyło 1646 kobiet w ciąży przyjmujących doustnie witaminę B6. Autorzy przeglądu nie podali wielkości dawek. W żadnym z badań nie opisano wyczerpująco sposobu randomizacji, w dwóch badaniach zaślepiono dane uczestniczek i badane punkty końcowe. Uczestniczki badania przyporządkowano do jednej z dwóch grup: przyjmujących suplementację, lub nieprzyjmujących suplementacji witaminą B6. Autorzy przeglądu kierunek działania interwencji i jej siłę mierzyli ilorazem prawdopodobieństwa wystąpienia danego punktu końcowego w grupie przyjmującej suplementację witaminą B6 do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiednich punktów końcowych w grupie nie przyjmującej suplementacji (Ryzyko względne, Relative Risk, RR).

W dwóch badaniach, w których uczestniczyło odpowiednio 371 i 342 kobiety w ciąży wykazano zmniejszenie częstości występowania próchnicy zębów w grupach przyjmujących doustną suplementację witaminą B6 o, odpowiednio; RR, 0,84; 95% CI od 0,71 do 0,98 i RR 0,68; 95% CI od 0,56 do 0,83. Wyniki sugerują, że siła korzystnego działania suplementacji w tym punkcie końcowym, w drugim badaniu, w którym kobiety przyjmowały witaminę B6 w postaci tabletek do ssania była większa niż pierwszym badaniu, w którym stosowano tabletki. Uzyskane wyniki zachęcają do wniosku klinicznego, że witamina B6 w postaci tabletek do ssania skuteczniej zapobiega próchnicy u kobiet w ciąży niż tabletki. Niestety

jakość metodologiczna badań włączonych do przeglądu oceniana według zasad opracowanych przez GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Working Group*) i stosowana przez Cochrane, jest bardzo niska /low quality of evidence/, zatem wnioskowanie statystyczne i kliniczne jest na tyle niepewne, że nie upoważnia do wydania tego rodzaju zaleceń.

W jednym badaniu z udziałem 33 kobiet w ciąży wykazano statystycznie nieistotne zmniejszenie średniej masy urodzeniowej noworodków w grupie przyjmującej suplementację witaminą B6 o 0,23 kg: 95% CI od 0,42 do 0,04.

Nie potwierdzono istotnych różnic statystycznych między grupami dotyczącymi innych badanych punktów końcowych: stan przedrzucawkowy, rzucawka ciężarnych, punktacja Apgar w pierwszej i piątej minucie, występowaniem laktacji, częstością porodów przedwczesnych [4].

Powyższe dane dotyczyły zdrowych osób przyjmujących witaminę B6 dodatkowo, ponad to, co przyjmują wraz z normalną, zrównoważoną dietą. Rada Żywności i Żywienia (Food and Nutrition Board - FNB) przy Amerykańskim Instytucie Leków (U.S. Institute of Medicine) w 1998 r. uaktualniła zalecenia dotyczące dobowego zapotrzebowania na witaminę B6 zawarte w Estimated Average Requirements (EARS) i Recommended Dietary Allowances (RDAs). Aktualnie RDAs określa dobowe zapotrzebowanie na witaminę B6 u osób w wieku 14 lat i starszych na 1,3 mg do 1,7 mg, dla kobiet w ciąży na 1,9 mg, dla dzieci od 1 do 13 roku życia na 0,5 do 1,0 mg, noworodków i dzieci do 1 roku życia na 0,1 do 0,3 mg. Z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania witaminy B6, FNB ustalił, że największa dobową dawką tolerowaną wynosi 100,00 mg [5]. Witamina B6 jest dostępna w powszechnie dostępnych produktach: grochu, rybach, mięsie, ziemniakach i innych warzywach skrobiowych, kapuście, groszku zielonym, kalafiorze, marchwi, szpinaku, fasoli, bananach, jajach, mleku, zatem ryzyko hipowitaminozy B6 u zdrowych osób stosujących zrównoważoną dietę praktycznie nie występuje. Łojotokowe zapalenie skóry, zanikowe zapalenie języka z owrzodzeniami, zapalenie okrężnicy, zapalenie spojówek, anemia syderoblastyczna, neuropatia związana z zaburzeniem syntezy sfingomielin są co prawda nieswoistymi objawami klinicznymi niedoboru witaminy B6, ale niezwykle rzadko ich przyczyną jest hipowitaminoza B6. Niemal zawsze wymienione objawy związane są z innymi zaburzeniami. Ryzyko wystąpienia hipowitaminozy B6

u osób zdrowych stosujących zwykłą, zrównoważoną dietę jest znikome i suplementacja nie znajduje potwierdzenia w wynikach badań, a przekonanie osób przyjmujących produkty zawierające witaminę B6 o dodatkowych korzyściach dla zdrowia z tym związanych nieuzasadnione.

Suplementacja osób z czynnikami ryzyka hipowitaminozy B6

Dobrej jakości badanie kliniczne z randomizacją wykonano o pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznego pomostowania omijającego żołądek metodą Roux-en-Y (laparoscopic Roux-en-Y-gastric bypass (LRYB), którego skutkiem jest między innymi ograniczenie powierzchni wchłaniania wszystkich substancji odżywczych i potwierdzone ryzyko niedoboru żelaza, kwasu foliowego (witamina B9), hipowitaminozy B12. Celem badania było wykazanie skuteczności suplementacji dwoma porównywanymi preparatami wielowitaminowymi w zapobieganiu niedoborom wymienionych wyżej składników, oraz niedoborom witaminy B1, witaminy B6, cynku, magnezu, fosforanów. W całkowicie zaślepionym badaniu trwającym 12 miesięcy uczestniczyło 148 pacjentów i w żadnej z grup nie wykazano istotnego zmniejszenia stężenia witaminy B6 w surowicy, mimo, że stosowane preparaty wielowitaminowe nie zawierały witaminy B6. Podaż w diecie stosowanej przez pacjentów po LRYB i wchłanianie tej witaminy mimo czynnika ryzyka całkowicie wystarczające i nie była konieczna swoista suplementacja.

Podobnych wyników należy oczekiwać u pacjentów, u których przeprowadzono inne rodzaje zabiegów pomostowania omijającego żołądek: operacja Billroth typu pierwszego zwana w Polsce metodą Rydygiera, operacja Billroth typu II.

Powszechnie znanym i najlepiej udokumentowanym wskazaniem do suplementacji witaminą B6 jest leczenie izoniazydami (INH), który jest chemioterapeutykami przeciwprątkowym pierwszego rzutu stosowanym wraz z innymi lekami przeciwprątkowymi (nigdy w monoterapii) wyłącznie w leczeniu gruźlicy. INH hamuje powstawanie fosforanu pirydoksalu, który jest aktywną postacią witaminy B6, oraz zwiększa jej wydalanie przez nerki. Związek przyczynowo-skutkowy między występowaniem neuropatii obwodowych związanych z hipowitaminową B6 i leczeniem INH udokumentowano już w pierwszym roku od wprowadzenia INH do lecznictwa (1952 r.). Zalecana przez WHO dawka dobową witaminy B6 w tej grupie pacjentów wynosi 50 mg [7, 8].

Podsumowanie

Prawidłowa, zrównoważona dieta umożliwia pełne pokrycie zapotrzebowania na witaminę B6. Nawet u niewielkiej grupy pacjentów po przebyciu zabiegu LRYB, którzy, wydawałoby się, są narażeni na jej deficyt, nie stwierdzono zmniejszenia jej stężenia w surowicy. Jedynym bezspornie udokumentowanym wskazaniem do stosowania witaminy B6 w zapobieganiu neuropatiom obwodowym jest leczenie przeciwprątkowe INH. Powyższe dane należy skonfrontować z rzeczywistym postępowaniem konsumentów i przekazem sprzedażowym producentów suplementów i podmiotów odpowiedzialnych, którzy oferując ponad 700 preparatów zawierających witaminę B6 [9] wzmacniają nieuzasadnione przeświadczenie, że suplementacja – nie tylko witaminą B6 – przysporzy konsumentom pożądaných różnorodnych korzyści zdrowotnych. Witaminy z grupy B są rozpuszczalne w wodzie, wydalane przez nerki, dawki dobowe 200 – 300 mg (przy zapotrzebowaniu dobowym 1-2 mg) rzadko wywołują objawy kliniczne przedawkowania, zatem powikłania z nią związane występują rzadko i nie wymagają specjalnego leczenia. Uwagę zwraca skuteczna współpraca między odpowiednimi urzędami holenderskimi, które podjęły decyzję o ograniczeniu zawartości witaminy B6 w suplementach diety.

Piśmiennictwo:

- <https://www.lareb.nl/en/news.maximum-quantity-of-vitamin-b6-in-dietary-supplements/>
- R. Demir, G. Acar, G. Tanriover, Y. Seval i inni. Effects of excess vitamin B6 intake on cerebral cortex neurons in rat: an ultrastructural study. „Folia Histochem Cytobiol”. 43 (3), s. 143–50, 2005. PMID: 16201314.
- MB. Katan. How much vitamin B6 is toxic?. „Ned Tijdschr Geneesknd”. 149 (46), s. 2545–6, Nov 2005. PMID: 16320662.
- http://www.cochrane.org/CD000179/PREG_vitamin-b6-pyridoxine-supplementation-pregnancy-or-labour-maternal-and-neonatal-outcomes
- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114295>
- Kemal Dogan, MD, Edo O. Aarts, MD, PhD, Parweez Koeheestanie, MD, Bark Betzel, MD, Nadine Ploeger, MANP, Hans de Boer, MD, PhD, Theo J. Aufenacker, MD, PhD, Kees J.H.M. van Laarhoven, MD, PhD, Ignace M.C. Janssen, MD, and Frits J. Berends, MD, PhD A Randomized Controlled Trial Optimization of Vitamin Supplementation After Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery Can Lower Postoperative Deficiencies Medicine (Baltimore). 2014 Nov; 93(25): e169. Published online 2014 Nov 28. doi: 10.1097/MD.000000000000169 PMID: PMC4616370
- WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Mycobacterial Diseases <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5511e/2.2.html>
- Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle. 1980 Dec;61(4):191-6.
- https://www.doz.pl/leki/s390-witamina_B6_pirydoksyna

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.

Mirosław Gospodarczyk

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

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR
Streszczenie: W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 2017 r.

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

Summary: The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from April to June 2017, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od kwietnia do czerwca 2017 r.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium glucose cotransporter 2* - SGLT2) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

W marcu 2016 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla kanagliflozyny poinformował Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicine Agency* – EMA) o około dwukrotnym wzroście przypadków amputacji kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi) u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, stwierdzonym podczas prowadzonego obecnie i sponsorowanego przez posiadacza pozwolenia badania dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych CANVAS. Ponadto analiza trwającego badania CANVAS-R obejmującego nerki, z udziałem podobnej liczby pacjentów jak w przypadku badania CANVAS, również wykazała wzrost liczby przypadków amputacji w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Biorąc powyższe pod uwagę, 15 kwietnia 2016 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę na podstawie

art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dla produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę, a następnie 7 lipca 2016 r. rozszerzyła przegląd o inne leki z tej samej klasy zawierające substancje czynne dapagliflozin i empagliflozin, ze względu na opinię Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – PRAC), według której podwyższone ryzyko amputacji może stanowić efekt klasy, gdyż wszystkie inhibitory SGLT2 charakteryzują się takim samym mechanizmem działania oraz na obecnym etapie nie można określić specyficznej przyczyny tego zjawiska w odniesieniu do leków zawierających kanagliflozynę.

Po rozważeniu wszystkich dostępnych danych Komitet PRAC stwierdził, że wzrastająca ilość danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdza zwiększone ryzyko takich zdarzeń tylko w przypadku stosowania kanagliflozyny, jednak nadal trwa jedno duże badanie oceniające wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy (DECLARE), a w ramach zakończonego analogicznego dużego badania oceniającego wpływ empagliflozyny (EMPA-REG) na ten układ nie gromadzono w sposób systematyczny danych dotyczących przypadków amputacji. W związku z tym obecnie nie można ustalić, czy podwyższone ryzyko amputacji stanowi efekt klasy, czy też nie.

PRAC wyraził opinię, że w przypadku wyżej wymienionych produktów stosunek korzyści do ryzyka nie

uległ zasadniczej zmianie, ale uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich zatwierdzonych inhibitorów SGLT2, obejmujących dodanie informacji na temat ryzyka amputacji kończyny dolnej oraz ostrzeżenia, skierowanego do personelu medycznego i pacjentów, z podkreśleniem znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy, a także odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W przypadku kanagliflozyny ostrzeżenie powinno także zawierać informację, że u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, można rozważyć zaprzestanie leczenia. W drukach informacyjnych dotyczących kanagliflozyny uwzględniono także amputację kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi) jako niepożądane działanie leku.

Zalecenia Komitetu PRAC zostały przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych

u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*). Następnie Komitet CHMP przekazał swoją opinię do Komisji Europejskiej, która wydała prawnie wiążące decyzje obowiązujące we wszystkich państwach członkowskich UE dla produktów: Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin) Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin / metformina), Vokanamet (canagliflozin / metformina) i Xigduo (dapagliflozin / metformina) w dniu 20 kwietnia 2017 r. oraz dla produktu Ebymect (dapagliflozin / metformina) w dniu 4 maja 2017 r.

Termin planowanego zakończenia badań CANVAS i CANVAS-R oraz badań CREDENCE i DECLARE przypada odpowiednio w 2017 i 2020 r. Końcowa analiza wyników tych badań, dostarczy dalszych informacji na temat stosunku korzyści do ryzyka w przypadku inhibitorów SGLT2, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn dolnych.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitetu PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od kwietnia do czerwca 2017r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W wyniku przeprowadzonej procedury PRAC stwierdził, że korzyści wynikające ze stosowania leków, zawierających poniżej wymienione substancje czynne, przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami. Sposób stosowania leków pozostaje bez zmian. Nie trzeba zatem aktualizować informacji o leku – charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta.

Substancja czynna	
Acitretin	Biperiden
Aclidinium bromide, formoterol	Bivalirudin
Afatinib	Brimonidine (nie dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Aflibercept (dotyczy tylko wskazań: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej oraz zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki)	Brimonidine, timolol
Ajmaline	Brinzolamide
Albiglutide	Bromhexine
Albutrepenonacog alfa	Budesonide, formoterol
Alemtuzumab	Buprenorphine, naloxone
Alipogene tiparovec	Buserelin
Alirocumab	Cabozantinib
Aliskiren; aliskiren, hydrochlorothiazide	Canagliflozin; canagliflozin, metformin
Ambroxol	Carbidopa, levodopa (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Ambroxol, clenbuterol	Ceftaroline fosamil
Aminosalicylate sodium	Ceftolozane, tazobactam
Amlodipine, perindopril	Ceritinib
Apremilast	Cholic acid (dotyczy wskazań: leczenie wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), niedoborem racemazy 2- (lub α -) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7 α -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1); leczenie wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ 5 -C27-steroidowej lub 5 β -reduktazy- Δ 4 -3-oksosteroidowej)
Autologous CD34+ enriched cell fraction (zawierająca komórki CD34+ transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA deaminazy adenozykowej (ADA) z ludzkich komórek macierzystych układu krwiotwórczego/progenitorowych (CD34+))	Choriogonadotropin alpha
Bazedoxifene	

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Ciclosporin (dotyczy tylko produktów do stosowania miejscowego)
Cilostazol
Cobicistat, darunavir
Cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide
Dabigatran
Daclizumab
Dalbavancin
Daratumumab
Defibrotide
Delamanid
Dexamethasone (dotyczy tylko wskazania do stosowania w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego w produktach dopuszczonych do obrotu centralnie)
Dinoprostone
Drospirenone, ethinylestradiol
Eculizumab
Elotuzumab
Emtricitabine, tenofovir alafenamide
Eribulin
Erythromycin, tretinoin
Esketamine
Estradiol (nie dotyczy preparatów w postaci kremów, balsamów, emulsji do stosowania w obszarze żeńskich narządów płciowych)
Ethinylestradiol, gestodene (zastosowanie przezskórne)
Etravirine
Fentanyl (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie w postaci systemu transdermalnego)
Ferric citrate coordination complex
Fluocinolone acetonide (implant do ciała szklistego w aplikatorze)
Flutemetamol (18F)
Fosfomicyn (postacie doustne)
Fosfomicyn (postacie dożylnie)
Germanium (68Ge) chloride, gallium (68Ga) chloride
Glycerol phenylbutyrate
Glycopyrronium bromide (dotyczy tylko wskazania leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP))
Granisetron (dotyczy tylko postaci system transdermalny, plaster)
Human coagulation factor X
Human papillomavirus vaccine [typy 16, 18] (rekombinowana, adiuwantowana, adsorbowana)
Human plasma protease C1 inhibitor (produkty dopuszczone do obrotu w procedurze narodowej, zdecentralizowanej lub wzajemnego uznania)
Hydrocortisone (dotyczy tylko wskazania leczenia niewydolności nadnerczy i postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu)
Idarucizumab
Idebenone (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Indacaterol, glycopyrronium bromide
Infliximab (nie dotyczy produktów biopodobnych)
Insulin aspart
Insulin degludec; insulin degludec, insulin aspart

Insulin detemir
Insulin glargine
Insulin human (dotyczy tylko postaci podawanych podskórnie, śródtrzewnowo)
Isavuconazole
Ivermectin (dotyczy tylko postaci do stosowania miejscowego)
Ixekizumab
Ketoprofen (dotyczy tylko postaci do stosowania miejscowego)
Latanoprost (dotyczy tylko wskazań pediatrycznych)
Leflunomide
Levofloxacin (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Levosimendan
Lidocaine, prilocaine (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Lisdexamfetamine
Macitentan
Meningococcal group A, C, W135, Y conjugate vaccine (skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym)
Mepolizumab
Metformin, saxagliptin
Methylphenidate
Micafungin
Midazolam (dotyczy tylko postaci roztwór do stosowania w jamie ustnej we wskazaniu leczenia przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych)
Migalastat
Miglustat
Mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose and starches
Morococog alfa
Naloxegol
Necitumumab
Netupitant, palonosetron
Obinutuzumab
Ocriplasmin
Octocog alfa
Ofatumumab
Olmesartan
Olmesartan, hydrochlorothiazide
Oritavancin
Osimertinib
Oxcarbazepine
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowana, adiuwantowa) pre-pandemic influenza vaccine (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowana, adiuwantowa)
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (żywa, atenuowana, donosowa)
Panitumumab
Para-aminosalicylic acid (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Paricalcitol
Pasireotide
Pazopanib
Penciclovir

Pilocarpine (dotyczy tylko postaci doocznych)
Pitolisant
Pixantrone
Posaconazole
Prucalopride
Pyronaridine, artesunate
Raltegravir; raltegravir, lamivudine
Ramucirumab
Ranibizumab
Retigabine
Riociguat
Ritonavir
Rituximab
Sapropterin
Sevelamer
Siltuximab
Simeprevir
Sodium oxybate
Sofosbuvir, ledipasvir
Stiripentol
Susoctocog alfa
Tadalafil
Talimogene laherparepvec

Technetium (99mTc) bismate
Telavancin
Tetrabenazine
Thalidomide
Tilmanocept
Timolol (postacie do stosowania ogólnoustrojowego oraz preparaty oczne)
Tiotropium
Tobramycyn (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie w postaci roztwóru do nebulizacji)
Tocilizumab
Tolterodine
Tolvaptan (dotyczy tylko wskazania autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów)
Trastuzumab
Trifluridine, tipiracil
Tuberculin purified protein derivative
Turoctocog alfa
Vedolizumab
Vinflunine
Vortioxetine
Zinc acetate dihydrate

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 2017 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.

Anagrelide (PSUSA/0000208/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną anagrelid, w tym produktu dopuszczonego do obrotu centralnie: **Xagrid**, wskazanego do stosowania w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u za-

grożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zgłaszanych przypadkach nadciśnienia płucnego u pacjentów leczonych anagrelidem. Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia anagrelidem pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych chorób układu krążeniowo-oddechowego. Ponadto częstość występowania tego działania niepożądanego powinna zostać zmieniona z „rzadko” na „niezbyt często”.

Atazanawir, cobicistat (PSUSA/00010404/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Evotaz**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną siarczan atazanawiru i kobicystat, wskazanego w leczeniu, skojarzonym z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, dorosłych zakażonych wirusem HIV-1, bez znanych mutacji związanych z opornością na atazanawir. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) w celu dodania informacji, że atazanawir przenika do mleka ludzkie-

go. Nie wiadomo czy pozostałe składniki leku - kobicystat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne są jedynie badania na zwierzętach, które wykazały przenikanie kobicystatu i jego metabolitów do mleka.

Bedaquiline (PSUSA/00010074/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sirturo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bedakilinę, wskazanego u dorosłych, jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL, w celu dodania informacji, że opublikowane dane dotyczące pacjentów leczonych bedakiliną jako elementem terapii lekoopornej gruźlicy i stosujących terapię przeciwwirusową opartą o lopinawir/rytonawir wskazują, że ekspozycja na bedakilinę (pole pod krzywą: AUC) w okresie 48 godzin wzrasta około dwukrotnie. Jednakże, na razie nie zaleca się zmiany dawkowania bedakiliny w przypadku jednoczesnego stosowania z lopinawirem/rytonawirem i innymi wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy HIV, ze względu na brak danych uzasadniających zmniejszenie dawki bedakiliny w tych okolicznościach.

Brimonidine (PSUSA/00010093/201608)

Powyższa procedura dotyczyła tylko produktu leczniczego **Mirvaso**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brymonidynę, wskazanego w objawowym leczeniu rumienia skóry twarzy, w trądziku różowatym u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że produkt Mirvaso nie powinien być nakładany na podrażnioną skórę po terapii laserowej ze względu na ryzyko działania hemodynamicznego. Należy również zaktualizować punkt 4.8 ChPL dodając do niego działania niepożądane „bradykardia” z częstością występowania określoną jako „rzadko”, oraz „zawroty głowy” z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”. Ponadto należy dodać informację, że po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki bradykardii, niedociśnienia (w tym niedociśnienia ortostatycznego) oraz zawrotów głowy, a niektóre z nich wymagały leczenia szpitalnego). Niektóre przypadki dotyczyły stosowania produktu leczniczego Mirvaso po zabiegach laserowych.

Brivaracetam (PSUSA/00010447/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Briviact**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brywaracetam, wskazanego w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o bezpieczeństwie odnoszących się do ryzyka wystąpienia nadwrażliwości typu I. Podczas badań klinicznych dotyczących brywaracetamu, u niewielkiej liczby pacjentów (9/3022), zgłaszano występowanie reakcji przypominających nadwrażliwość natychmiastową (typu I). Wprowadzono również dodatkowe informacje do tekstu w punkcie 5.2 ChPL (Właściwości farmakokinetyczne), na temat trzeciego metabolitu brywaracetamu (kwasu hydroksylowego) powstałego głównie poprzez hydroksylację bocznego łańcucha propylowego kwasu karboksylowego (głównie przy udziale CYP2C9).

Busulfan (PSUSA/00000464/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną busulfan, w tym produktu **Busilvex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, wskazanego do leczenia kondycjonującego (reżim ablacyjny) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego u dorosłych pacjentów oraz leczenia utrwalającego przed tradycyjnym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku u dzieci i młodzieży.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o interakcji z metronidazolem (pacjenci, którzy są równocześnie leczeni busulfanem i itrakonazolem lub metronidazolem, powinni być uważnie monitorowani w celu wykrycia toksyczności busulfanu – zwiększone stężenie w osoczu) oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego „hipoplazja zębów” z nieznaną częstością występowania. Ponadto dla postaci dożylniej leku w punkcie 4.4 ChPL dodano ostrzeżenia o mikroangiopatii zakrzepowo-zatorowej (ang. *thrombotic microangiopathy* - TMA) po transplantacji komórek krwiotwórczych. Dla tej postaci leku zgłaszano przypadki TMA po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w tym przypadki zgonów, w wysokodawkowych schematach kondycjonowania, w których busulfan podawano w skojarzeniu z innym leczeniem kondycjonującym.

Cobimetinib (PSUSA/00010450/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cotellic**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kobimetynib, wskazanego do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub czerniaka z przerzutami wykazującego mutację V600 genu BRAF.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżeń, nowych informacji oraz zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania w przypadku krwotoku oraz rabdomiolizy i zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK).

Krwotok

- U pacjentów przyjmujących Cotellic w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zdarzenia ciężkiego krwotoku, w tym krwotoku śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego.
- W przypadku wystąpienia krwawienia 3. lub 4 stopnia, leczenie produktem Cotellic należy przerwać i nie należy go wznawiać w przypadku wystąpienia zdarzeń 4 stopnia, lub krwotoku mózgowego przypisywanego produktowi Cotellic. Należy kierować się osądem klinicznym rozważając wznowienie leczenia po ustąpieniu krwawienia 3 stopnia. Po przerwaniu leczenia produktem Cotellic podawanie wemurafenibu może być kontynuowane o ile jest ono wskazane.
- Należy zachować ostrożność stosując produkt Cotellic u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia, takimi jak przerzuty do mózgu i (lub) jednoczesne przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia (tj. preparaty przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe).

Rabdomioliza i (lub) zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (phospho-creatine kinase- CPK)

- U pacjentów otrzymujących produkt Cotellic w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie rabdomiolizy i wzrost aktywności CPK.
- Przed rozpoczęciem leczenia kobimetynibem należy oznaczyć wyjściową aktywność CPK i stężenie kreatyniny w surowicy, aby ustalić wartości początkowe, a następnie monitorować je co miesiąc podczas leczenia lub, w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli aktywność CPK w surowicy wzrośnie, należy ocenić, czy u pacjenta występują przedmiotowe i podmiotowe objawy rabdomiolizy lub inne przyczyny zwiększenia CPK.

- W przypadku wystąpienia bezobjawowego wzrostu CPK stopnia ≤ 3 . i wykluczenia rabdomiolizy nie ma konieczności modyfikowania dawkowania produktu leczniczego Cotellic.
- Leczenie produktem Cotellic należy przerwać w przypadku wystąpienia rabdomiolizy, wszelkich objawów wzrostu CPK lub bezobjawowego wzrostu aktywności CPK 4 stopnia. Jeśli nasilenie rabdomiolizy lub objawowego zwiększenia aktywności CPK nie ulegnie zmniejszeniu w ciągu 4 tygodni, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Cotellic. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się o co najmniej jeden stopień w ciągu 4 tygodni, można wznowić podawanie produktu leczniczego Cotellic, w warunkach ścisłego monitorowania, redukując wcześniej podawaną dawkę o 20 mg.
- Podczas wprowadzania zmian w dawkowaniu produktu Cotellic można kontynuować podawanie wemurafenibu.

Dabrafenib (PSUSA/00010084/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tafinlar**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dabrafenib, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów (w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem) z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 oraz z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji, że u pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL do zestawienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dabrafenibu w terapii skojarzonej z trametynibem należy dodać perforację przewodu pokarmowego i zapalenie okrężnicy z częstością występowania „niezbyt często” oraz zapalenie mięśnia sercowego z częstością występowania „nieznana”. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dabrafenibu w monoterapii oraz terapii skojarzonej z trametynibem należy również dodać reakcje nadwrażliwości na światło z częstością występowania „często”.

Daptomycyn (PSUSA/00000931/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cubicin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną daptomycynę,

wskazanego u dorosłych pacjentów z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdzia wywołanym przez *Staphylococcus aureus* i/lub z bakterią wywołaną przez *Staphylococcus aureus* oraz u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z zakażeniami skóry i tkanek miękkich z powikłaniami.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji o rozwijającym się zapaleniu płuc jako działaniu niepożądanym, związanym z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, o nieznanej częstości występowania.

Denosumab

(PSUSA/00000954/201609)

(PSUSA/00009119/201609)

Powyższe procedury dotyczyły produktów leczniczych **Prolia** i **Xgeva**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną denosumab, wskazanych w leczeniu utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego (Prolia) oraz zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości i leczeniu pacjentów, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości (Xgeva).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego (nowe działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania). Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Deferiprone (PSUSA/00000940/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ferriprox**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deferypron, wskazanego do stosowania w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zaktualizowania materiałów informacyjnych o produkcie leczniczym poprzez dodanie oświadczenia dotyczącego ryzyka wystąpienia „zaburzeń neurologicznych podczas stosowania leku w standardowej

dawce u dzieci”. Zaburzenia neurologiczne obserwowano u dzieci leczonych przez szereg lat dawkami 2,5-krotnie wyższymi od maksymalnej dawki zalecanej, ale obserwowano je również przy standardowych dawkach deferypronu. Przypomina się lekarzom przepisującym lek, że stosowanie dawek wyższych niż 100 mg/kg mc./dobę nie jest zalecane. W razie zaobserwowania zaburzeń neurologicznych leczenie deferypronem należy przerwać. W punkcie 4.8 została dodana również informacja, że po wprowadzeniu produktu do obrotu, u dzieci leczonych deferypronem w standardowej dawce opisywano epizody hipotonii, chwiejności, niemożności chodzenia oraz hipertonii z niemożnością poruszania kończynami.

Desloratadine (PSUSA/00000962/201607)

Desloratadine, pseudoephedrine
(PSUSA/00000963/201607)

Powyższe procedury dotyczyły produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną desloratadynę, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie: **Aerius**, **Azomyr**, **Desselta**, **Desloratadine Actavis**, **Desloratadine Ratiopharm**, **Desloratadine Teva**, **Neoclarityn**, oraz produktu leczniczego **Aerinaze**, zawierającego jako substancję czynną desloratadynę i siarczan pseudoefedryny. Produkty lecznicze zawierające desloratadynę są wskazane u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i pokrzywką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 w celu dodania informacji, że należy zachować ostrożność podczas stosowania desloratadyny u pacjentów, u których w wywiadzie medycznym lub rodzinnym występowały drgawki, szczególnie u małych dzieci, ze względu na większą podatność na występowanie nowych drgawek podczas leczenia desloratadyną. Fachowy personel medyczny może rozważyć zakończenie leczenia desloratadyną u pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią drgawki. Dodatkowo do listy działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL produktów leczniczych zawierających desloratadynę należy dodać „nietypowe zachowanie”, „zachowanie agresywne” oraz zmiany w biciu serca typu wydłużenie odstępu QT z nieznaną częstością występowania.

Dinutuximab (PSUSA/00010420/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Unituxin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dinutuksymab, wskazanego w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że u pacjentów leczonych lekiem Unituxin występowały przypadki poprzeczne- go zapalenia rdzenia, które zostało dodane do działań niepożądanych z częstością występowania „rzadko”.

Należy rozważyć diagnozę poprzecznego zapalenia rdzenia u każdego pacjenta wykazującego osłabienie, parestezję, utratę czucia, dyskomfort i/lub nietrzymanie moczu. Ponadto objawy typu zatrzymanie moczu i/lub zaparcia mogą wskazywać na początki wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego lub innych zaburzeń neurologicznych. Diagnoza poprzecznego zapalenia rdzenia obejmuje m.in. konsultacje z neurologiem, rezonans magnetyczny kręgosłupa i punkcję lędźwiową. Należy trwale przerwać leczenie preparatem Unituxin u pacjentów, u których rozwinęło się poprzeczne zapalenie rdzenia.

Dulaglutide (PSUSA/00010311/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Trulicity**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dulaglutyd, wskazanego do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych nadwrażliwości z częstością występowania „niezbyt często” oraz reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego z częstością występowania „rzadko”.

Eftrenonacog alfa (PSUSA/00010499/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Alprolix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eftrenonacog alfa, wskazanego w leczeniu profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji, że w ramach doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano rozwój inhibitorów czynnika IX i nadwrażliwość.

Guanfacine (PSUSA/00010413/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Intuniv**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną guanfacynę, wskazanego w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych zaburzenia erekcji z nieznaną częstością występowania.

Ingenol mebutate (PSUSA/00010035/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Picato**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną mebutynian ingenolu, wskazanego w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 w celu dodania nowego ostrzeżenia dotyczące ryzyka występowania rogowiaka kolczystokomórkowego z zaleceniem dla pacjentów, aby zachowali czujność w przypadku rozwoju jakiegokolwiek zmiany na leczonej powierzchni. Ponadto punkt 5.1 ChPL (Właściwości farmakodynamiczne) należy uaktualnić, włączając informację o dużej zachorowalności na rogowiaka kolczystokomórkowego obserwowanej w badaniu LP0105-1020.

Naltrexone, bupropion (PSUSA/00010366/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mysimba**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naltrekson z bupropionem, wskazanego do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkach hepatotoksyczności spowodowanej uszkodzeniem wątroby wywołanym przez leki zawierające naltrekson z bupropionem, a także zgłaszanych nieciężkich przypadkach podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL zaktualizowano ostrzeżenie dotyczące zachowań samobójczych w celu wskazania, że zdarzenia o charakterze samobójczym nie dotyczą głównie pacjentów młodszych (w wieku poniżej 25 lat), lecz również pacjentów w wieku powyżej 40 lat.

Panobinostat (PSUSA/00010409/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Farydak**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bezwodny mleczan panobinostatatu, wskazanego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania stwierdzenia poprzedzającego Tabe-

łę 7 (przedstawiającą działania niepożądane panobinostatatu obserwowane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) w badaniu III fazy), w którym wyjaśnia się, że przedstawione dane to najczęściej zgłaszane działania niepożądane przypisywane samemu panobinostatowi, występujące w leczeniu skojarzonym z bortezomibem i deksametazonem. Informacje o działaniach niepożądanych związanych z leczeniem bortezomibem lub deksametazonem znajdują się w odpowiednich ChPL.

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, wskazanego w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz chłoniaka Hodgkina u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych sarkoidozy – choroby immunologicznej, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne, z częstością występowania „rzadko”.

Regorafenib (PSUSA/00010133/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stivarga**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną regorafenib, wskazanego do leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z nieoperacyjnymi lub nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego z przerzutami.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych odwodnienia z częstością występowania „często”. Zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadki odwodnienia zostały uznane jako wtórne do innych stanów (takich jak biegunka i wymioty), jednakże biorąc pod uwagę liczbę zgłoszonych działań, ciężkość przypadków oraz zgodnie z informacjami podanymi w ChPL innych inhibitorów kinazy tyrozynowej, powyższa zmiana w ChPL została uznana za zasadną.

Rivaroxaban (PSUSA/00002653/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xarelto**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rywaroksaban, wskazanego do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych ciężkich i poważnych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevena-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka z częstością występowania „bardzo rzadko”. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Komitet PRAC zdecydował również o konieczności dodania ostrzeżenia o przerwaniu stosowania rywaroksabanu po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakichkolwiek innych objawów nadrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych.

Rotavirus vaccine monovalent (PSUSA/00002665/201607)

Powyższa procedura dotyczyła szczepionki **Rotarix** (doustnej), dopuszczonej do obrotu centralnie, zawierającej ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany), wskazanej do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu uwzględnienia wyników badania, przeprowadzonego w Anglii, wykazującego na zwiększone ryzyko wystąpienia wgłobienia (część jelita ulega skręceniu lub zablokowaniu, bardzo rzadkie działanie niepożądane) w warunkach europejskich, przede wszystkim w okresie 1-7 dni po pierwszej dawce szczepionki Rotarix. Ponadto Komitet PRAC uznał, że należy wzmocnić ostrzeżenie do rodziców zamieszczone w ulotce dla pacjenta, wskazujące na konieczność natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, w przypadku wystąpienia objawów wgłobienia (ostry ból brzucha, przedłużające się wymioty, krew w stolcu, wzdęcie i/lub wysoka gorączka).

Telbivudine (PSUSA/00002880/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sebivo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną telbivudynę, wskazanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby i potwierdzoną replikacją wirusa, utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz histologicznymi dowodami na czynny proces zapalny i (lub) zwłóknienie.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu wzmocnienia obecnego ostrzeżenia o kwasicy

mleczanowej w punkcie 4.4 ChPL, w szczególności przez podkreślenie potencjalnych śmiertelnych skutków kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem telbivudyny, gdy występuje ona wtórnie do rhabdomyolizy oraz usuwając obecną informację podaną w punkcie 4.8 ChPL, że kwasica mleczanowa była zgłaszana u pacjentów leczonych telbivudyną wyłącznie jako zdarzenie wtórne (ponieważ w części przypadków tak nie jest).

Teriflunomide (PSUSA/00010135/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aubagio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną teryflunomid, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-ustępującym.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial lung disease* – ILD), może być ciężkim zdarzeniem niepożądanym, nawet prowadzącym do zgonu, dlatego powinna zostać uwzględniona w punkcie 4.4 ChPL, jako zaobserwowane po wprowadzeniu do obrotu, a nie tylko w odniesieniu do związku macierzystego leflunomidu. Ze względu na długi okres półtrwania leku, należy również zamieścić zalecenie rozpoczęcia procedury przyspieszonej eliminacji w przypadku wystąpienia objawów ze strony płuc. Należy również zmienić w tabeli znajdującej się w punkcie 4.8 określenie częstości występowania ILD z „bardzo rzadko” na „nieznana”, bez odniesienia się do leflunomidu. Do punktu 4.8 ChPL powinny zostać również włączone działania niepożądane „ostre zapalenie wątroby”, „astenia” i „zaburzenia paznokci” z nieznaną częstością występowania. Ponadto działania niepożądane „zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)”, „zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)” i „zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej” powinny zostać przeniesione w ramach klasyfikacji układów i narządów z „Badania diagnostyczne” do „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”.

Trabectedin (PSUSA/00003001/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Yondelis**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną trabektędynamę, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich oraz w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną dokсорubicyną w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika wrażliwego na związki platyny.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że podczas stosowania trabektędynamy zgłaszano przypadki zaburzeń naczyniowych tj. zespołu przesiąkania włóścińcek (*capillary leak syndrome* - CLS). Jeśli wystąpią objawy ewentualnego CLS takie jak obrzęk z niewyjaśnionych przyczyn z niedociśnieniem lub bez, lekarz prowadzący powinien ponownie ocenić stężenie albuminy w surowicy. Nagłe zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy może wskazywać na CLS. Jeśli potwierdzono rozpoznanie CLS po wykluczeniu innych przyczyn, lekarz prowadzący powinien przerwać leczenie trabektędyną i rozpocząć leczenie CLS zgodnie z wytycznymi placówki. Ponadto CLS powinno zostać dodane do działań niepożądanych z częstością występowania „niezbyt często”.

Vemurafenib (PSUSA/00009329/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zelboraf**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję wemurafenib, wskazanego w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 w celu dodania ostrzeżenia, że przy stosowaniu wemurafenibu zgłaszano występowanie przykurczu Dupuytrena i włókniakowatości rozciągnięta podeszwowego. Oba działania niepożądane produktu zostały również dodane w punkcie 4.8 ChPL z częstością występowania odpowiednio częstą i niezbyt częstą. W większości przypadków ich nasilenie oceniano na stopień 1 lub 2, ale zgłaszano także ciężkie, prowadzące do niepełnosprawności przypadki przykurczu Dupuytrena.

Zoledronic acid (PSUSA/00003149/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas zoledronowy, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie: **Acidum zoledronicum medac**, **Zoledronic Acid Hospira** oraz **Zometa**, wskazanym w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych pacjentów oraz zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że odnotowano sporadyczne przypadki martwicy kości również w innych

miejscach anatomicznych niż przewód słuchowy zewnętrzny, w tym w biodrze i kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych produktami leczniczymi zawierającymi kwas zoledronowy. Działanie to powinno zostać dodane do wykazu działań niepożądanych z częstotliwością występowania „bardzo rzadko”.

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od kwietnia do czerwca 2017 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.

Cetirizine, pseudoephedrine (PSUSA/00000629/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cetyryzynę z pseudoefedryną, leków o działaniu przeciwalergicznym i zmniejszającym przekrwienie błony śluzowej nosa.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do działań niepożądanych:

- w kategorii „Zaburzenia oka” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania określoną jako „nieznana”: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, ból oka, zaburzenia widzenia, światłowstręt;
- w kategorii „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania określoną jako „nieznana”: zaburzenia erekcji;
- w kategorii „Zaburzenia klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów z czę-

stością występowania określoną jako „nieznana”: duszność;

- w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania określoną jako „nieznana”: Ostra uogólniona osutka Krostkowa;
- w kategorii „Zaburzenia systemu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów dodanie wstrząsu anafilaktycznego do rzadko występujących reakcji nadwrażliwości.

Chlorquinaldol, promestriene (PSUSA/00009272/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorchinaldol z promestrienenem, w postaci tabletek dopochwowych, wskazanych w leczeniu zanikowego zapalenia pochwy, *leucorrhoea* (wodniste upławy) i niedoboru estrogenów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia, że podczas podawania tabletek dopochwowych zawierających chlorchinaldol z promestrienenem notowano przypadki krwawienia z pochwy. W razie wystąpienia krwawienia z pochwy konieczne jest przerwanie stosowania tego leku i określenie przyczyny krwawienia. Krwawienie z pochwy należy również dodać do działań niepożądanych w kategorii „zaburzenia układu rozrodczego i piersi” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością określoną jako „nieznana”.

Finasteride (PSUSA/00001392/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną finasteryd, wskazanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (5 mg) i łysienia typu męskiego (1 mg).

Produkty zawierające 5 mg finasterydu:

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia, że u pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce wynoszącej 5 mg zgłaszano zmiany nastroju, nastrój depresyjny, depresję oraz rzadziej myśli samobójcze. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów psychicznych i w przypadku ich wystąpienia należy zalecić pacjentowi zasięgnięcie porady u lekarza.

Produkty zawierające 1 mg finasterydu:

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia, że u pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce wynoszącej 1 mg zgłaszano zmiany nastroju, nastrój depresyjny, depresję

oraz rzadziej myśli samobójcze. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów psychicznych i w przypadku ich wystąpienia należy przerwać leczenie finasterydem, a pacjentowi zalecić zasięgnięcie porady u lekarza. Ponadto w punkcie 4.8 działanie niepożądane „nastój depresyjny” należy zastąpić przez „depresja” umieszczone w kategorii zaburzenia psychiczne klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”.

Meloxicam (PSUSA/00010474/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną meloksykam (niesteroidowy lek przeciwzapalny), wskazanych w leczeniu objawowym zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do działań niepożądanych zapalenia trzustki w kategorii „zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Ropinirole (PSUSA/00002661/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ropinirol (nieergolinowy agonista receptorów dopaminowych), wskazanych w leczeniu choroby Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą oraz w leczeniu objawowym zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zespołu odstawienia agonisty dopaminy. Aby przerwać leczenie u pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu. Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirole, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane. Objawy obejmują apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból, który może być silny. Należy o tym poinformować pacjentów przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki agonisty dopaminy a następnie regularnie ich kontrolować. Jeśli objawy będą się utrzymywać, konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki ropinirolu. Zespół odstawienia agonisty dopaminy należy również dodać do działań niepożądanych z częstością określoną jako „nieznana”: Ponadto w punkcie 4.4 należy dodać informację o „omamach”, które są znanymi działaniami niepożąd-

danymi, występującymi podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą dlatego należy poinformować pacjenta o możliwości ich wystąpienia.

Trimetazidine (PSUSA/00003043/201608)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną trimetazydynę, wskazanych w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których leczenie przeciwdławicowe pierwszego rzutu jest niewystarczające lub nie jest tolerowane.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do działań niepożądanych „zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego” w kategorii „Zaburzenia ucha i błędnika” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od kwietnia do czerwca 2017 r.

Levocetirizine (DE/H/PSUR/0018/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewocetyryzynę (dichlorowodorek lewocetyryzyny) i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 03.07.2008 do 02.07.2011.r., dla produktów leczniczych Xusal, Sopran i innych. Lewocetyryzyna jest stosowana w leczeniu objawowym alergicznego nieżyty nosa (w tym utrzymującego się alergicznego nieżyty nosa) oraz pokrzywki u dorosłych i dzieci.

Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne do przeglądu w okresie sprawozdawczym danej procedury pozostają w dużej części zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa lewocetyryzyny.

Kwestie związane z bezpieczeństwem:

- ważne zidentyfikowane ryzyko - reakcje nadwrażliwości; sedacja (zmęczenie, senność);
- ważne potencjalne ryzyko - zaburzenia psychiczne (paradoksalne pobudzenie, depresja, myśli samobójcze); drgawki/napady; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (DILI, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby); zatrzymanie moczu;
- brakujące informacje - bezpieczeństwo podczas ciąży i karmienia piersią; bezpieczeństwo dzieci poniżej 2 roku życia

W świetle informacji zawartych w przeanalizowanych PSUR, można przyjąć, że nie istnieją nowe

istotne ustalenia mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa lewocetyryzyny, a ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania objętych procedurą produktów leczniczych pozostaje korzystne.

Poza wymienionymi wyżej kwestiami związanymi z bezpieczeństwem poniższe tematy powinny być ściśle monitorowane i przeglądane w następnym PSUR: hematopoetyczne cytopenie; arytmie serca.

Varicella Vaccine (IT/H/PSUR/0028/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła szczepionek przeciwko ospie wietrznej (żywe atenuowane wirusy) i obejmowała ocenę danych zebranych dla produktu leczniczego Varilrix w okresie od 18.10.2013 r. do 16.03.2016 r., oraz Varivax w okresie od 17.03.2013 r. do 16.03.2016 r.

Szczepionka przeciwko ospie wietrznej jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciw ospie wietrznej osób zdrowych (od 9 miesiąca życia). Szczepionka jest również zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko ospie wietrznej osób szczególnie podatnych na zakażenie, a także zdrowych osób z otoczenia chorych, narażonych na zachorowanie z powodu bliskich kontaktów z osobami chorymi na ospę wietrzną.

W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania szczepionek przeciw wściekliźnie Varilrix i Varivax (żywe atenuowane wirusy) pozostaje niezmienny, w związku z czym nie rekomendowano zmian w ChPL.

Zgodnie z zaleceniami podmiot odpowiedzialny szczepionki Varilrix powinien ściśle monitorować następujące działania niepożądane: zapalenie mózgu;

zapalenie mózdzku i objawy podobne do zapalenia mózdzku; drgawki; małopłytkowość; rumień wielopostaciowy; półpasiec; ospę poszczepionkową; nieefektywne szczepienie; powikłania po szczepieniu; przypadki śmiertelne; Zespół Guillain-Barré; ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia; poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; przypadki porażenia nerwów czaszkowych.

Natomiast podmiot odpowiedzialny szczepionki Varivax powinien ściśle monitorować następujące zagadnienia: niewłaściwe przechowywanie produktu; zdarzenia z zejściem śmiertelnym; kwestie związane ze skutecznością szczepionki; ekspozycję w czasie ciąży; zdarzenia niepożądane u dzieci w wieku od 9 do 12 miesięcy; zdarzenia z rozsianiem choroby z zajęciem narządów wewnętrznych; zapalenie mózdzku i objawy podobne do zapalenia mózdzku.

Materiały źródłowe:

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

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

Julita Włosowska
Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Informacja dotycząca zalecenia wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych dla produktów leczniczych zawierających wankomycynę

Information concerning the recommendation for changes in products information for medicinal products containing vancomycin

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Słowa kluczowe: wankomycyna, antybiotyki, zakażenia wywołane bakteriami Gram-dodatnimi

Streszczenie: w związku z trwającym przeglądem bezpieczeństwa dotyczącym produktów leczniczych zawierających wankomycynę zostało zalecone wprowadzenie zmian do druków informacyjnych w celu dalszego odpowiedniego stosowania leku w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi.

Key words: vancomycin, antibiotics, infections caused by Gram-positive bacteria

Summary: in connection with ongoing safety review for medicinal products containing vancomycin changes to products information has been recommended in order to ensure appropriate use in the treatment of serious infections caused by Gram-positive bacteria.

Informacja dotycząca zalecenia wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych dla produktów leczniczych zawierających wankomycynę

Europejska Agencja Leków (The European Medicines Agency, EMA) zaleciła wprowadzenie zmian do druków informacyjnych dla produktów leczniczych zawierających antybiotyki wankomycynę. Powyższe zalecenie ma na celu odpowiednie stosowanie leku w leczeniu ciężkich zakażeń, które są wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi.

W dniu 1 kwietnia 2016 r. na wniosek Hiszpańskiej Agencji Leków (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) na podstawie artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE rozpoczął się przegląd produktów leczniczych zawierających wankomycynę. Produkty lecznicze zawierające wankomycynę zostały dopuszczone do obrotu w latach 50-tych dwudziestego wieku. Obecnie są zarejestrowane w UE pod wieloma nazwami handlowymi na podstawie procedury narodowej oraz procedur europejskich.

Wankomycyna należy do grupy antybiotyków zwanych antybiotykami glikopeptydowymi. Aktywna jest wobec bakterii Gram-dodatnich takich jak np. gronkowce, paciorkowce, enterokoki.

Mechanizm działania wankomycyny polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej oraz zaburzeniu przepuszczalności błon komórkowych bakterii oraz syntezę RNA.

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę, które podawane są drogą dożylną (we wlewie za pomocą kroplówki) stosowane są m.in.:

- w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi, (np. gronkowiec złocisty odporny na metycylinę (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), opornych na stosowanie innych antybiotyków lub u pacjentów, u których nie można stosować innych antybiotyków;
- w profilaktyce okołoperacyjnej u pacjentów z ryzykiem zapalenia wsierdza;
- w leczeniu zapalenia otrzewnej, związanego z przeprowadzaną dializą otrzewnową.

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę podawane doustnie stosowane są w leczeniu zakażeń (rzekomobłoniastego zapalenia jelit) wywołanych przez bakterie *Clostridium difficile*.

Przegląd przeprowadzony został przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Europejskiej Agencji Leków, który jest odpowiedzialny za produkty lecznicze stosowane u ludzi.

Analizie zostały poddane dostępne dane dla produktów leczniczych zawierających wankomycynę stosowanych dożylnie (we wlewie za pomocą kroplówki oraz iniekcji), a także przyjmowanych doustnie.

Powyższy przegląd stanowił element strategii dotyczącej aktualizacji informacji o produktach antybak-

teryjnych stosowanych od dawna. Związane jest to ze zwalczaniem oporności bakterii na środki antybakteryjne (oporność na środki antybakteryjne polega na tym, że bakterie ewoluują, aby stać się bardziej lub w pełni odporne na leki przeciwdrobnoustrojowe, które mogły wcześniej leczyć. Środki antybakteryjne obejmują antybiotyki, które zabijają lub hamują wzrost bakterii). Aktualizacja informacji na temat produktów leczniczych zawierających antybiotyków wankomycynę ma na celu określenie bezpiecznego i skutecznego sposobu stosowania tych produktów leczniczych.

Po przeprowadzeniu oceny Komitet CHMP uznał, że nadal można podawać u pacjentów w każdym wieku drogą dożylną (we wlewie za pomocą kroplówki oraz iniekcji), produkty lecznicze zawierające wankomycynę w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez niektóre bakterie, w tym MRSA (gronkowiec złocisty odporny na metycylinę).

Ponadto powyższe produkty lecznicze zawierające wankomycynę można stosować również do zapobiegania bakteryjnemu zapaleniu wsierdzia (infekcja w mięśniu sercowym) u pacjentów poddawanych operacji, jak również do leczenia zakażeń u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Stosowanie doustne produktów leczniczych zawierających wankomycynę powinno zostać ograniczone do leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie *Clostridium difficile* (CDI).

Na podstawie dostępnych danych Komitet CHMP uznał również, że produkty lecznicze zawierające wankomycynę nie powinny być stosowane w leczeniu gronkowcowego zapalenia jelita grubego (zapalenie jelit wywołane przez *Staphylococcus aureus*) oraz w celu wyeliminowania bakterii z jelit u pacjentów z osłabionym układem immunologicznym (odpornościowym).

Po przeanalizowaniu dotychczas zalecanego dawkowania wankomycyny w stosunku do różnych wskazań oraz grup pacjentów, Komitet CHMP stwierdził, że początkowa dawka wankomycyny, która jest podawana drogą infuzji powinna zostać obliczona w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.

Powyższe zalecenia wynikają z dostępnych dotychczas danych, które wykazały, że stosowana obecnie zalecana dawka wankomycyny prowadziła do uzyskania niższego od optymalnego poziomu wankomycyny we krwi. W związku z powyższym skuteczność produktów leczniczych zawierających wankomycynę była obniżona.

Powyższe zalecenia Komitetu CHMP zostały przekazane do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

Zostaną również odpowiednio zaktualizowane druki informacyjne dla produktów leczniczych zawierające wankomycynę

W związku z powyższą opinią sformułowane zostały następujące informacje dla pacjentów oraz fachowych pracowników opieki medycznej.

Informacje dla pacjentów:

1. Produkty lecznicze zawierające antybiotyków wankomycynę stosowane są w leczeniu ciężkich zakażeń, często wywołanych przez bakterie odporne na inne metody leczenia. Produkty te stosowane są dożylnie (we wlewie za pomocą kroplówki lub przez iniekcję w jamę brzuszną - dootrzewnowo). Produkty lecznicze zawierające wankomycynę mogą być również podawane doustnie (w postaci kapsułek lub płynu). Stosuje się je w leczeniu zakażenia błony śluzowej jelita wywołanego przez bakterie *Clostridium difficile*.
2. Analiza dostępnych informacji dotyczących produktów leczniczych zawierających wankomycynę spowodowała wydanie zalecenia związanego z bezpiecznym użyciem i stosowaniem odpowiednich dawek leku.
3. Druki informacyjne dla produktów leczniczych zawierających wankomycynę zostaną zaktualizowane zgodnie z powyższymi zaleceniami.
4. W razie wystąpienia wątpliwości dotyczących leczenia, pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej:

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę w postaci roztworu podawane drogą infuzji:

1. Produkty lecznicze zawierające wankomycynę w postaci roztworu mogą być stosowane u pacjentów w każdym wieku w leczeniu powikłanych zakażeń tkanek miękkich, zakażeń kości i stawów, pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc (w tym zapalenia płuc wymagającego stosowania respiratora), infekcyjnego zapalenia wsierdzia, ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i bakteriemii związanej z powyższymi infekcjami. Stosowane mogą być również

w profilaktyce okofooperacyjnej u pacjentów z ryzykiem wystąpienia bakteryjnego zapalenia wsierdza oraz w leczeniu zapalenia otrzewnej związanego z przeprowadzaną dializą otrzewnową.

2. Zalecana początkowa dawka roztworu wankomycyny podawanego w infuzji powinna być zależna od wieku i masy ciała pacjenta. Na podstawie analizy dostępnych dotychczas danych zalecana do tej pory dawka dobową wankomycyny często powodowała wystąpienie zbyt niskiego stężenia wankomycyny w surowicy.
3. Każda kolejna korekta dawki powinna być oparta na pomiarze stężenia leku w surowicy w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia terapeutycznego leku.
4. Produkty lecznicze zawierające wankomycynę stosowane pozajelitowo dopuszczone do podawania doustnego mogą być stosowane u pacjentów w każdym wieku w leczeniu zakażenia wywołanego przez bakterie *Clostridium difficile* (CDI).
5. Produkty lecznicze zawierające wankomycynę stosowane pozajelitowo dopuszczone do podania do otrzewnowego mogą być stosowane u pacjentów w każdym wieku w leczeniu zapalenia otrzewnej związanego z przeprowadzaną dializą otrzewnową.

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę w postaci kapsułek:

1. Dostępne dane nie uzasadniają wystarczająco stosowania produktów leczniczych zawierających wankomycynę podawanych doustnie w leczeniu gronkowcowego zapalenia jelita grubego oraz eliminacji bakterii z przewodu pokarmowe-

go u pacjentów z obniżoną odpornością. W powyższych wskazaniach produkty lecznicze zawierające wankomycynę podawaną doustnie nie powinny być dłużej stosowane.

2. Produkty lecznicze zawierające wankomycynę w postaci kapsułek mogą być stosowane u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w leczeniu zakażenia spowodowanego przez bakterie *Clostridium difficile* (CDI).
3. Dla młodszych dzieci zaleca się stosowanie produktów leczniczych w postaciach odpowiednich dla wieku.
4. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 2 g.
5. Poziom stężenia wankomycyny w surowicy po podaniu doustnym powinien być ściśle monitorowany podczas podawania produktów leczniczych zawierających wankomycynę u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Vancomycin_31/WC500228064.pdf
2. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-31052017-r-w-sprawie-zalecenia-wprowadzenie-zmian-w-drukach-informacyjnych>

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.

Izabela Domalewska-Pawluczuk
 Departament Rejestracji Produktów Leczniczych
 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków

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 w zakładce „Monitorowanie Bezpieczeństwa Leków” znajdziecie Państwo dwa typy formularzy zgłoszeniowych. Jeden przeznaczony dla osób wykonujących zawody medyczne, drugi dla pacjentów, ich rodzin lub opiekunów.

Dodatkowo w tym samym miejscu przygotowaliśmy dla Państwa wskazówki jak prawidłowo wypełnić formularz.

Jednocześnie przypominamy, że 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, płeć, 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 powinno się także podać nazwę firmową produktu leczniczego i numer serii.

Zgłoszenia można dokonać pocztą tradycyjną, pocztą elektroniczną lub przez aplikację mobilną na telefon. Pacjenci mają dodatkowo możliwość zgłosić działanie niepożądane przez telefon. 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 i nowych.

Na koniec chcielibyśmy zwrócić Państwa uwagę na leki podlegające dodatkowemu monitorowaniu. Produkty te oznaczone są na ulotce dla pacjenta i charakterystyce produktu leczniczego symbolem czarnego odwróconego trójkąta ▼. Produkty oznaczone w ten sposób są monitorowane jeszcze staranniej niż inne. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długiego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać na naszej stronie www.urpl.gov.pl.