

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 3/2017 (13)

Szanowni Państwo,

W trzecim tegorocznym numerze Biuletynu proponujemy Państwu artykuł o pozarutynowych narzędziach minimalizacji ryzyka, jakimi są materiały edukacyjne i komunikaty bezpieczeństwa. Spełniają one ważną rolę, gdy zidentyfikowane zostały istotne zagrożenia, o których powinno się poinformować lekarzy, a czasem także bezpośrednio pacjentów.

W drugim tekście powróciliśmy do kwestii monitorowania niepożądanych działań leków u dzieci, wskazując na trudności jakie sprawia leczenie tej grupy pacjentów. Podzieliliśmy się w nim informacją, jakie zgłoszenia dotyczące populacji pediatrycznej otrzymał Urząd w ubiegłym roku.

Przekazujemy również dane o ocenie profilu bezpieczeństwa leków dokonanej ostatnio przez gremia

unijne, głównie są to oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie w tzw. procedurze PSUSA. W opracowaniu zawarte są informacje o konkretnych lekach i zalecanych zmianach w sposobie ich stosowania, a tym samym aktualizacji informacji o każdym z nich. W „Aktualnościach” znajdą Państwo zalecenia o ograniczeniach stosowania produktu leczniczego Zinbryta oraz zalecenia dotyczące produktów metyloprednizolonu zawierających w swoim składzie laktozę.

Na zakończenie – jak zwykle – prosba o zgłaszanie niepożądanych działań leków.

Liczymy na to, że z przygotowanych opracowań będą Państwo mogli wybrać coś interesującego dla siebie.

Prezes Urzędu



Grzegorz Cessak

Materiały edukacyjne i komunikaty bezpieczeństwa - przewodnik po dodatkowych środkach minimalizacji ryzyka

Educational materials and safety communications - Guideline to additional risk minimization measures

Małgorzata Gawryś

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: dodatkowe środki minimalizacji ryzyka, komunikaty bezpieczeństwa, komunikaty skierowane do fachowych pracowników opieki zdrowotnej, materiały edukacyjne, programy zapobiegania ciąży

Streszczenie: Materiały edukacyjne, komunikaty bezpieczeństwa oraz programy zapobiegania ciąży są to dodatkowe środki minimalizacji ryzyka zalecone w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP). Mają one na celu zapobieganie lub zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych wynikających z przyjęcia produktu leczniczego lub zmniejszenie nasilenia lub wpływu tych działań na pacjenta. Założenia, projekt, populacja docelowa oraz szczegóły mogą być różne dla poszczególnych dokumentów. Przewodnik po dodatkowych środkach minimalizacji ryzyka ma za zadanie przybliżyć zasady sporządzania, dystrybucji oraz procedurę oceny materiałów edukacyjnych oraz komunikatów bezpieczeństwa.

Key words: additional risk minimization measures, safety communications, direct health care professional communications, DHCP, educational materials, pregnancy prevention programmes

Summary: Educational materials, safety communications and pregnancy prevention programmes are additional risk minimization measures recommended in Risk Management Plan (RMP). Their purpose is to prevent or to reduce the frequency of occurrence of adverse reactions resulting from administration of medicinal product or reduction of the severity or influence of these reactions on the patient. Assumptions, project, target population and details can be different for individual documents. Guideline to additional risk minimization measures is intended to approximate the rules of preparing, distribution and the procedure of assessment of educational materials, safety communications and pregnancy prevention programmes.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w aspekcie realizacji planu zarządzania ryzykiem (RMP)

Plan zarządzania ryzykiem jest zbiorem aktywności i środków dotyczących monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii przygotowanych w celu zidentyfikowania, scharakteryzowania, zapobiegania lub zminimalizowania ryzyka. Podmiot odpowiedzialny przedstawia plan wykrywania lub charakteryzowania ryzyka związanego z produktem leczniczym, w tym identyfikacji nowych zagrożeń, badania czy potencjalne zagrożenia istnieją czy też nie, oraz poszukiwania brakujących informacji. Aktywnością związaną z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest zbieranie i analiza niepożądanych działań produktów leczniczych, prowadzenie rejestrów oraz badania porejestacyjne. W oparciu o zebrane dane podmiot odpowiedzialny przedstawia, jakie środki, mające na celu minimalizację ryzyka, powinny zostać podjęte w celu ograniczenia ryzyka.

Rodzaje i wybór odpowiedniego środka minimalizacji ryzyka

Środki podejmowane w celu ograniczenia ryzyka dzielą się na środki rutynowe (zamieszczenie odpowiednich informacji w drukach informacyjnych, właściwa/odpowiednia kategoria dostępności leku, wielkość opakowania) oraz środki dodatkowe (materiały edukacyjne (w tym w szczególności programy zapobiegania ciąży) dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i (lub) pacjentów i ich opiekunów, komunikaty bezpieczeństwa). Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka są wdrażane w przypadku, gdy środki rutynowe są niewystarczające. Analiza ryzyka odbywa się przede wszystkim w kategoriach częstości, ciężkości, nasilenia, wpływu na zdrowie publiczne oraz możliwości zapobiegania jego występowaniu. Elementami, jakie należy wziąć pod uwagę przy wyborze i wdrożeniu środka minimalizacji ryzyka, jest jego charakter w kontekście oceny stosunku korzyści do ryzyka, zapotrzebowanie na produkt leczniczy

(jego niezbędność lub dostępne alternatywne terapie), populacja docelowa oraz niezbędne czynności, które mogą zostać podjęte w celu minimalizacji ryzyka (nie zawsze jest możliwe zminimalizowanie ryzyka, ale wówczas sama wiedza na jego temat może okazać się przydatna by sprawnie znaleźć powód wystąpienia danego powikłania/reakcji). Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka muszą zostać przygotowane przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach.

Materiały edukacyjne

Wytyczne odnoszące się do materiałów edukacyjnych zamieszczone są w Good Pharmacovigilance Practice (GVP) Moduł V, Moduł XVI oraz Moduł XVI Addendum I -Educational materials. Celem przygotowania materiałów edukacyjnych jest poprawa bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego poprzez wpływ na czynności podejmowane przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej i (lub) pacjentów i ich opiekunów w odniesieniu do minimalizowanego ryzyka. Materiały edukacyjne mogą mieć różną postać. Mogą to być informacje do fachowych pracowników opieki zdrowotnej, przewodniki terapeutyczne, kwestionariusze lub ankiety oceniające stopień wiedzy o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego oraz znajomości postępowania w celu najbardziej bezpiecznego jego przyjmowania, kwestionariusze lub ankiety dotyczące zaleceń przed przepisaniem lub wydaniem produktu leczniczego, broszury informacyjne czy specjalne programy szkoleniowe. Materiały edukacyjne mogą różnić się znacząco w zakresie celu ich przygotowania i dystrybucji (dostarczenie informacji na temat poprawnego stosowania leku, przypomnienie pacjentom o niezbędnych czynnościach na przykład o zachowaniu odstępu pomiędzy posiłkami a przyjęciem leku, obserwacja nasilenia lub występowania działań niepożądanych), budowy i projektu (wykorzystanie różnych narzędzi i mediów na przykład druk, audio, video, szkolenia, strony internetowe) czy populacji docelowej (kobiety ciężarne, dzieci i młodzież, osoby w wieku podeszłym, osoby związane zawodowo z medycyną, laicy).

Zasady przygotowania materiałów edukacyjnych

Wymagania dotyczące przygotowania materiałów edukacyjnych mogą wynikać z ustaleń w procesie rejestracji, w momencie uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w okresie porejestacyjnym. Powinny być one przygotowane

tak, aby wypełniać założenia dotyczące minimalizacji ryzyka, powinny opisywać niezbędne informacje na temat bezpieczeństwa i działania jakie podjęto w celu minimalizacji ryzyka. Elementy graficzne mogą być stosowane w sytuacjach, gdy sam tekst w niewystarczający sposób przekazuje informację na temat sposobów minimalizacji ryzyka. Materiały edukacyjne przygotowane dla różnych produktów zawierających tę samą substancję czynną i odnoszących się do minimalizacji tego samego ryzyka powinny być przygotowane w jak najbardziej zbliżony sposób. Wybór odbiorców determinuje, jakie narzędzia, środki, kształt oraz język zostaną użyte do ich przygotowania. Treść materiałów edukacyjnym musi być zgodna z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego oraz powinny być one pozbawione elementów promocyjnych.

Układ i format materiałów edukacyjnych

Tytuł materiałów edukacyjnych powinien zawierać informację o rodzaju materiału edukacyjnego. Materiały powinny również zawierać nazwę handlową produktu leczniczego, nazwę substancji czynnej oraz klasę terapeutyczną leku, a także, w przypadku gdy produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu, czarny odwrócony trójkąt przy nazwie handlowej leku lub substancji czynnej wraz z wyjaśnieniem, dlaczego produkt podlega takiemu monitorowaniu. Materiały edukacyjne mogą również zawierać informację o sposobie zgłaszania niepożądanych działań produktów leczniczych oraz dane osoby, z którą można się skontaktować w firmie farmaceutycznej, ewentualnie numer telefonu, adres elektroniczny, pod który należy kierować informację.

Jeśli jest to możliwe, informacje zawarte w materiałach powinny zostać wypunktowane i zostać przedstawione w sposób jak najbardziej przejrzysty. Dla materiałów edukacyjnych o długiej treści zaleca się przygotowanie wstępu podsumowującego najważniejsze informacje. Logo firmy lub produktu leczniczego powinno zostać umieszczone tylko raz (zalecane jest umieszczenie go na pierwszej stronie materiałów). Dodatkowo każda strona powinna zostać opatrzona odpowiednim znacznikiem (umożliwiającym identyfikację wersji dokumentów) oraz datą zatwierdzenia materiałów edukacyjnych.

Ocena oraz dystrybucja materiałów edukacyjnych

Proponowana wersja materiałów edukacyjnych powinna zostać złożona w kraju członkowskim po

zakończeniu procedury w kraju referencyjnym, w którym oceniano dodatkowe środki minimalizacji ryzyka, w oficjalnym języku kraju członkowskiego. Materiały edukacyjne są oceniane przez właściwy organ w danym kraju członkowskim (w przypadku Polski jest to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i mogą zostać rozdystrybuowane dopiero po zatwierdzeniu ich przez Urząd. Sposób dystrybucji oraz ustalenie listy odbiorców odbywa się na poziomie narodowym. Materiały edukacyjne powinny być dostępne w różnej postaci, tak aby dostęp do nich miała jak najszersza grupa odbiorców na przykład osoby niepełnosprawne lub nieposiadające dostępu do Internetu (w niektórych przypadkach materiały kierowane są z kolei do bardzo wąskiej grupy odbiorców, na przykład lekarzy leczących rzadkie/sieroce choroby). Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że tylko ostateczna zatwierdzona wersja materiałów edukacyjnych będzie wysyłana do odbiorców. Materiały edukacyjne nie muszą być dystrybuowane w krajach członkowskich, w których produkt leczniczy nie znajduje się na rynku. W takim przypadku wymagana jest wcześniejsza akceptacja odstąpienia od dystrybucji dokonana przez właściwy organ.

Materiały edukacyjne składane są po otrzymaniu odpowiednich zaleceń i (lub) warunków znajdujących się lub wynikających z treści pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i oceny bezpieczeństwa farmakoterapii, w formie papierowej i (lub) elektronicznej z dołączonym pismem przewodnim zawierającym prośbę o ocenę przedłożonych materiałów oraz proponowaną listą odbiorców i warunkami dystrybucji, w wersji angielskiej (jeśli dotyczy) i w wersji polskiej w formie edytowalnej. Do pisma z prośbą o ocenę materiałów może zostać dołączony zatwierdzony Plan Zarządzania Ryzykiem, opis monitorowania działań niepożądanych czy opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), a także charakterystyka produktu leczniczego.

Na proponowanej liście odbiorców materiałów edukacyjnych mogą znaleźć się konsultanci krajowi oraz konsultanci wojewódzcy w danych dziedzinach terapeutycznych, towarzystwa naukowe, stowarzyszenia pacjentów (w przypadku materiałów skierowanych do pacjentów), kierownicy odpowiednich oddziałów klinik i ośrodków, lekarze specjaliści w danych dziedzinach terapeutycznych, farmaceuci, pielęgniarki, położne itp.

Materiały edukacyjne dystrybuowane są w formie papierowej. W przypadku dużej ich objętości dopuszczalna jest dystrybucja na nośnikach elektronicznych (wymagana jest wcześniejsza akceptacja Urzędu Rejestracji), za pomocą poczty, przesyłek kurierskich, e-mailingu oraz poprzez przedstawicieli medycznych danej firmy. Sposób i zakres dystrybucji materiałów należy odpowiednio udokumentować.

Podmiot odpowiedzialny nie wnosi opłaty za ocenę materiałów edukacyjnych. W przypadku braku uwag, Urząd w ciągu czterech tygodni od daty złożenia dokumentów informuje podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciela o możliwości dystrybucji materiałów. W przypadku konieczności korekty, Urząd przekazuje pierwszą korektę podmiotowi odpowiedzialnemu lub jego przedstawicielowi w ciągu czterech tygodni od daty złożenia dokumentów. W przypadku materiałów wymagających specjalistycznej oceny termin ten może ulec wydłużeniu do ośmiu tygodni. Urząd informuje podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciela w ciągu dwóch tygodni od daty złożenia dokumentów o konieczności wydłużenia terminu ze względu na konieczność specjalistycznej oceny. Po otrzymaniu uwag drogą elektroniczną, podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel odnosi się do komentarzy i tą samą drogą dostarcza poprawione materiały do ponownej oceny. Weryfikacja poprawionych materiałów trwa do dwóch tygodni. W przypadku konieczności kolejnych korekt, stosuje się powyższy schemat postępowania. W kwestiach spornych lub wymagających wyjaśnień i (lub) uzgodnień podmiot odpowiedzialny może wnioskować o spotkanie z przedstawicielami Urzędu.

Kolejne wersje materiałów edukacyjnych są aktualizowane w terminach i (lub) zakresach zgodnych z decyzjami lub zaleceniami odpowiednich organów. Jeśli takie terminy i (lub) zakresy nie zostały ustalone, postępowanie dotyczące weryfikacji tych wersji materiałów przebiega zgodnie ze schematem:

- w przypadku obszernych zmian stosuje się procedurę taką jak w przypadku akceptacji nowych materiałów edukacyjnych.
- w pozostałych przypadkach podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel dostarcza do Urzędu komplet dokumentów z zaznaczonymi zmianami. Urząd dokonuje weryfikacji zaktualizowanych materiałów w ciągu dwóch tygodni.

Podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel informuje pisemnie Urząd o dokonaniu dystrybucji materiałów edukacyjnych do uzgodnionych odbiorców.

Materiały edukacyjne, będące częścią RMP, mogą być również oceniane w procedurze oceny tego dokumentu (ich treść zawarta jest w aneksie 10 oraz 11). Podmiot odpowiedzialny musi także zwrócić uwagę na fakt, że zmiany w charakterystyce produktu leczniczego (szczególnie te istotne), mogą nieść ze sobą konieczność wprowadzenia zmian w planie zarządzania ryzykiem oraz w treści materiałów edukacyjnych. Materiały edukacyjne jako część RMP są własnością firmy, która je przygotowała. Mogą zostać upublicznione jedynie w przypadku, gdy firma wyrazi na to zgodę. Jeżeli firma posiadająca produkt generyczny jest zobowiązana do przygotowania analogicznych materiałów jak właściciel leku referencyjnego, to wiedzę na temat wymaganej zawartości dokumentu firma taka może czerpać albo z decyzji Komisji Europejskiej (o ile jest decyzja na ten temat) albo ze streszczenia RMP, które jest jawne i zamieszczane na stronach internetowych Agencji.

Komunikaty bezpieczeństwa

Mianem komunikatów bezpieczeństwa określone są różne informacje na temat produktu leczniczego: druki informacyjne, publiczne raporty oceniające, nowe i (lub) ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa leku. Wytyczne odnoszące się do komunikatów bezpieczeństwa zamieszczone są w Good Pharmacovigilance Practice (GVP) Moduł V oraz Moduł XV i w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie sposobu i trybu przygotowania i uzgadniania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Informacje na temat skutecznego i bezpiecznego stosowania leku zawarte w komunikacie powinny być aktualne i oparte na dowodach naukowych. Komunikaty bezpieczeństwa powinny wspierać zachowania mające na celu minimalizację ryzyka, wpływać na zmianę nastawienia, decyzji i zachowań podejmowanych w stosunku do stosowanych leków, ułatwiać fachowym pracownikom opieki zdrowotnej realizację niezbędnych zmian wymaganych do bezpiecznego stosowania produktu oraz ułatwiać podjęcie świadomej decyzji dotyczącej bezpiecznego stosowania leku. Komunikaty bezpieczeństwa powinny przekazywać istotną, przejrzystą, dokładną i zwięzłą wiadomość oraz powinny trafiać do odpowiednich odbiorców w odpowiednim czasie, umożliwiając im podjęcie odpowiednich czynności minimalizujących ryzyko. Potrzeba przekazania informacji dotyczących bezpieczeństwa w formie komunikatu powinna zostać przeanalizowana w trakcie procesu zarządzania ryzykiem i nadzoru nad bezpie-

czeństwem farmakoterapii oraz rozważona w kontekście działań związanych z bezpieczeństwem.

Zasady przygotowywania komunikatów bezpieczeństwa

Proces przygotowania komunikatów bezpieczeństwa wymaga odpowiedniej koordynacji i współpracy pomiędzy zaangażowanymi stronami. O ile jest to możliwe, w proces przygotowania komunikatów bezpieczeństwa powinni być również zaangażowani fachowi pracownicy opieki zdrowotnej i pacjenci. Informacje dotyczące ryzyka powinny zostać przedstawione w zestawieniu z korzyściami wynikającymi z terapii lekiem i zawierać informacje na temat: ciężkości, nasilenia, częstości, czynników ryzyka, czasu do wystąpienia objawów, odwracalności spodziewanych niepożądanych działań produktu leczniczego oraz czasu niezbędnego do powrotu do zdrowia. Istotne jest zamieszczenie informacji o innych ryzykach, które mogą być trudne do pogodzenia z analizowanym ryzykiem. Komunikaty bezpieczeństwa powinny być uzupełniane na późniejszym etapie za pomocą komunikatów uzupełniających, jeśli zaistnieje taka potrzeba. Jeśli jest to możliwe, należy również ocenić skuteczność komunikatów bezpieczeństwa.

Elementy komunikatów bezpieczeństwa

Komunikaty bezpieczeństwa powinny zawierać istotne informacje mogące mieć wpływ na ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku. Treść dokumentu powinna przedstawiać fachowym pracownikom i pacjentom zalecenia dotyczące sposobów radzenia sobie z ryzykiem oraz informować o ewentualnych zmianach w drukach informacyjnych, zawierać uzgodnienia pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a odpowiednim organem dotyczące informacji na temat bezpieczeństwa, odniesienia do literatury naukowej i (lub) źródeł, w których zostały umieszczone bardziej szczegółowe informacje na temat ryzyka lub sposobu jego minimalizacji (jeśli dotyczy) oraz przekazywać informację na temat sposobu zgłaszania niepożądanych działań produktów leczniczych.

Komunikaty skierowane do fachowych pracowników opieki zdrowotnej (ang. Direct Health Care Professional Communication, DHCP)

Komunikaty skierowane do fachowych pracowników opieki zdrowotnej umożliwiają dostarczenie ważnych informacji bezpośrednio do fachowych pracowników opieki zdrowotnej w celu poinformo-

wania ich o konieczności podjęcia pewnych czynności lub modyfikacji obecnego postępowania. DHPC może być przygotowany w ramach dodatkowego środka minimalizacji ryzyka wynikającego z planu zarządzania ryzykiem, a także na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lub właściwego organu. Przygotowanie DHPC wymaga ścisłej współpracy między podmiotem odpowiedzialnym a właściwym organem. W przypadku, gdy na rynku znajduje się więcej niż jeden produkt leczniczy z tą samą substancją aktywną, należy przygotować jeden wspólny komunikat dla wszystkich produktów. Jeśli to możliwe, towarzystwa naukowe i organizacje zrzeszające fachowych pracowników opieki zdrowotnej powinny być włączone w proces przygotowania komunikatu.

Podstawowa wersja komunikatów skierowanych do fachowych pracowników opieki zdrowotnej

Dla komunikatów skierowanych do fachowych pracowników opieki zdrowotnej, dla których na poziomie europejskim nie może zostać zatwierdzona jedna wersja DHPC, na przykład z powodu rozbieżności w wyborze terapii alternatywnej, istnieje możliwość przygotowania „podstawowego DHPC” (ang. core DHPC), które zostanie uzupełnione o informacje zgodne z zaleceniami obowiązującymi w kraju członkowskim. Komunikaty skierowane do fachowych pracowników opieki zdrowotnej przygotowane na podstawie „podstawowego DHPC” nie mogą zawierać treści sprzecznych z wersją uzgodnioną na poziomie europejskim.

Rola i obowiązki właściwego organu, Europejskiej Agencji Leków i podmiotu odpowiedzialnego w przygotowaniu DHPC

Rola i obowiązki właściwego organu, Agencji i podmiotu odpowiedzialnego zależą od procedury rejestracyjnej produktu leczniczego. Dla produktów leczniczych zarejestrowanych w procedurze centralnej lub produktów ocenianych w procedurach europejskich ze względów bezpieczeństwa, projekt DHPC wraz z planem komunikacji należy złożyć do Europejskiej Agencji Leków, która koordynuje proces oceny, projekt DHPC dla produktów zarejestrowanych w procedurze DCP i MRP do kraju referencyjnego, natomiast dla produktów zarejestrowanych narodowo do właściwego organu (w przypadku Polski jest to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Uwagi do przedstawionego projektu DHPC powin-

ny zostać przekazane do podmiotu odpowiedzialnego w ciągu dwóch dni. Okres ten może ulec wydłużeniu w szczególnych okolicznościach.

Tłumaczenie DHCP

Dla produktów zarejestrowanych w procedurze centralnej, podlegających ocenie w procedurach europejskich ze względów bezpieczeństwa oraz dla większości produktów zarejestrowanych w procedurze zdecentralizowanej i procedurze wzajemnego uznania DHPC przygotowane są w języku angielskim. Po zatwierdzeniu komunikatu podmiot odpowiedzialny powinien złożyć jego tłumaczenie w oficjalnym języku kraju członkowskiego, w którym komunikat ma być dystrybuowany. Tłumaczenia komunikatów skierowanych do fachowych pracowników opieki zdrowotnej przygotowane dla produktów zarejestrowanych w procedurze centralnej lub produktów ocenianych w procedurach europejskich ze względów bezpieczeństwa składane są do Europejskiej Agencji Leków we wszystkich oficjalnych językach obowiązujących w krajach członkowskich.

Sytuacje wymagające przygotowania DHPC oraz przykłady ich treści

Do sytuacji takich należą: zawieszenie lub wycofanie decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego ze względów bezpieczeństwa, istotne zmiany związane ze stosowaniem produktu leczniczego (nowe przeciwwskazania, zmiany w dawkowaniu, ograniczenie wskazania), ograniczenie dostępności lub tymczasowe wstrzymanie wytwarzania produktu leczniczego, a także pojawienie się nowych ważnych ostrzeżeń lub środków ostrożności do stosowania produktu leczniczego, nowych danych opisujących nieznane dotąd ryzyko lub zmianę w częstości lub nasileniu istniejącego, nowych zaleceń dotyczących zapobiegania niepożądanym działaniom produktu leczniczego lub informacji na temat istotnego potencjalnego ryzyka będącego w trakcie oceny.

Przykładami treści zawartych w DHCP jest informacja o ograniczeniu wskazań produktu leczniczego, informacja mająca na celu minimalizację ryzyka wystąpienia działania niepożądanego, ważne zalecenia dotyczące stosowania produktu u kobiet i mężczyzn w okresie rozrodczym, informacja na temat modyfikacji dawkowania leku czy ograniczenie dostępności produktu leczniczego na rynku.

Programy zapobiegania ciąży (PPP, ang. Pregnancy Prevention Programme)

Programy zapobiegania ciąży mają na celu ograniczenie ekspozycji na lek w przypadku osób w okresie rozrodczym z uwagi na możliwe lub znane właściwości teratogenne przyjmowanego produktu leczniczego. Zakres programu zapobiegania ciąży ma zapewnić, że w chwili rozpoczęcia leczenia kobieta nie jest w ciąży, nie zajdzie w ciążę w czasie terapii oraz w określonym czasie po jej zakończeniu. Programem zapobiegania ciąży mogą być objęci również mężczyźni, jeśli lek stosowany przez biologicznego ojca przed prokreacją może mieć negatywne skutki na rozwój dziecka. Pacjenci stosujący izotretynoinę nie mogą być również dawcami krwi, ponieważ istnieje zagrożenie, że może być ona przetoczona kobiecie w ciąży. Narzędziami i czynnościami stosowanymi w programach zapobiegania ciąży są materiały edukacyjne skierowane do fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów zawierające ostrzeżenie o działaniu teratogennym leku oraz opis środków minimalizacji (stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży), kontrola dostępności do leku na etapie jego przepisywania przez lekarza (wykonanie i ocena testu ciążowego przez lekarza przed przepisaniem leku), ograniczenie dostępności (wydawanie leku jedynie na trzydzieści dni terapii), zgłaszanie przypadków zajścia w ciążę w okresie terapii oraz ocena wyniku ciąży. Przykładem PPP jest program, jakim zostały objęte produkty lecznicze zawierające izotretynoinę.

Podsumowanie

Pomimo że dodatkowe środki minimalizacji ryzyka mogą zawierać różnorodną treść i posiadać zróżnicowaną formę, zawsze mają na celu zidentyfikowanie, scharakteryzowanie, zapobieganie lub zredukowanie ryzyka związanego z danym produktem leczniczym. Właściwy dobór rodzaju środka jest niezwykle istotny dla procesu zarządzania ryzykiem. Równie istotny jest odpowiedni wybór sposobu dystrybucji oraz listy odbiorców dokumentu, do której powinna być dostosowana z kolei jego treść i forma.

Materiały źródłowe: u autorki.

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.

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

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w populacji pediatrycznej

Pharmacovigilance in the paediatric population

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *niepożądane działania leków, populacja pediatryczna*

Streszczenie: *Niepożądane działania występujące u populacji pediatrycznej wymagają specyficznej oceny. Część reakcji występujących u dzieci może się różnić od tych występujących u dorosłych. Należy także wziąć pod uwagę, że wiele leków stosowanych jest poza zatwierdzonymi wskazaniami.*

Key words: *adverse drug reactions, paediatric population*

Summary: *Adverse reactions in the paediatric population need a specific evaluation. Same reaction may differ from those occurring in the adult population. A lot of medicinal products in the pediatric population are often used off-label.*

Niedawno została przygotowana i przekazana do konsultacji społecznych kolejna część wytycznych *Guideline on good pharmacovigilance practices. Product - or Population - Specific Considerations IV: Pediatric population*.

Populacja pediatryczna definiowana jest w UE jak populacja od momentu urodzenia do 18 lat. Obejmuje ona kilka podgrup:

- noworodki urodzone przedwcześnie i o czasie - od 0 do 27 dni życia;
- niemowlęta od 1 miesiąca do 23 miesięcy;
- dzieci od 2 lat do 11 lat;
- młodzież od 12 do 18 lat.

Wiadomo, że jest to specyficzna grupa pacjentów. Chociaż przeważnie mamy do czynienia z dziećmi zdrowymi to i tak nawet tym zdrowym podawane są leki - np. szczepionki i witaminy. Poza tym przecież prawidłowo rozwijające się dzieci od czasu do czasu chorują. Wtedy musimy pamiętać o odmienności tej populacji wynikającej przede wszystkim z naturalnych procesów fizjologicznych i właściwości organizmu dziecka.

Drugim czynnikiem, ważącym na bezpieczeństwie stosowania leków u dzieci jest brak dowodów pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych opisujących działanie wielu leków podawanych w tej populacji. Nawet gdy przeprowadzone zostały badania z udziałem dzieci, to w wielu z ich liczba była mała, co sprawia trudności w ocenie zebranych danych (brak istotności statystycznej). Konsekwencją tej sytuacji jest fakt, że leki w populacji pediatrycznej czę-

sto stosowane są poza zaaprobowanymi wskazaniami. Lekarz staje wobec wyboru powstrzymania się od podania leku – lub zastosowania leku przeznaczonego dla dorosłych. Brak wiedzy o profilu bezpieczeństwa leku u dzieci stanowi dodatkowy czynnik zagrożenia wystąpienia działań niepożądanych.

Populacja pediatryczna jest bardzo różnorodna. Różnice występują zarówno pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi, ale też w każdej z tych podgrup. Mówimy o pacjentach od wcześniaka poprzez dziecko przed-, w czasie i po okresie pokwitania, po osoby osiągające dorosłość.

Populacja pediatryczna (obok geriatrycznej) stanowi grupę pacjentów najbardziej podatną na występowanie niepożądanych działań leków (ndl).

Nie ma w tym nic dziwnego, jeżeli uświadomimy sobie że:

- zmiany w dojrzałości organów i układów anatomicznych (nerki, układ pokarmowy, mózg i bariera krew-mózg itd.) podczas rozwoju organizmu ulegają przemianom, które sprawiają, że profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny leków podawanych dzieciom i dorosłym jest w wielu przypadkach odmienny;
- szybkie zmiany masy ciała, mogą być przyczyną zmniejszenia skuteczności leku - gdy nie dostosuje się wielkości dawki leku do zmian, które zaszły w organizmie;
- niedojrzałość narządów może być powodem większej podatności na wystąpienie ndl, szczególnie w przypadku wcześniaków;

- obecność specyficznych substancji pomocniczych dodawanych do postaci leków przeznaczonych dla dzieci powoduje ekspozycję na substancje, których nie ma w produktach leczniczych przeznaczonych dla dorosłych;

- wpływ leków na rozwój organów może ujawniać się nie od razu lecz w odległej perspektywie czasowej. Np. opóźnienie rozwoju, wzrostu, dojrzewania można dostrzec dopiero po długiej obserwacji.

Działania niepożądane u dzieci wymagają zatem specyficznej oceny i mogą się istotnie różnić, jeżeli chodzi o częstotliwość, przebieg, nasilenie i naturę reakcji.

Nie tylko charakter ndl u noworodków i dzieci może być inny w porównaniu z reakcjami u populacji dorosłych. Należy mieć świadomość, że wychwycenie części z nich nie będzie możliwe z powodu braku możliwości porozumienia z małym pacjentem. Jeżeli lek spowoduje nudności, ból czy omamy, to nie dowiemy się tego od dziecka, które jeszcze nie mówi lub nie umie jeszcze opisać swoich doznań. Pośrednio możemy zauważyć brak apetytu (nudności), płacz (ból) niepokój (omamy). Dodatkowo część reakcji niepożądanych typu biegunka, wymioty, płacz, zawroty głowy, może być zarówno początkiem rozwijającej się choroby jak konsekwencją przyjęcia leku.

Lecząc dzieci trzeba – jeszcze w większym stopniu niż u dorosłych - liczyć się z odległymi skutkami terapii. Jeżeli lek spowoduje trwałą uszczerbek na zdrowiu, to młoda osoba będzie nim obciążona znacznie dłużej niż osoba starsza.

Obok ndl pojawiających się pomimo właściwego stosowania leków notuje się również niekorzystne reakcje będące konsekwencją błędów medycznych. Błędy które można popełnić na każdym etapie - w momencie przepisywania, wydawania, przechowywania, przygotowywania i podawania leku- mogą mieć gorsze konsekwencje w przypadku dzieci. Okazuje się, że ndl na skutek błędów występują trzykrotnie częściej w populacji dziecięcej niż u dorosłych. Źródłem błędu może być podawanie dziecku leku w postaci przeznaczonej dla dorosłego. Trudność może stanowić prawidłowe przeliczenie dawki czy precyzyjne podzielenie leku (np. tabletki) do tego nie przeznaczonego.

Definiując zagrożenia przypisane podaniu danego leku, trzeba wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki związane z tą populacją. Są to m.in.:

- różnice w występowaniu interakcji lekowych ze względu na znajdującą się na różnym etapie dojrzalszość tkanek czy narządów;

- zależne od rozwoju organizmu różnice we wchłanianiu, dystrybucji, metabolizmie i wydalaniu leków, (ważne różnice w przepuszczalności błon komórkowych czy bariery krew-mózg);

- różnice w ścieżkach metabolicznych uzależnione od wieku pacjenta;

- potencjalne działania niepożądane związane z innym poziomem metabolitów.

Należy zastanowić się i zdecydować czy stosowanie leków poza wskazaniami może być postrzegane jako niezależny czynnik ryzyka rozwoju ndl.

Zebranie takich informacji i zdefiniowanie różnic pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami powinno stanowić podstawę do przygotowania odpowiednio dopasowanych działań zarządzających ryzykiem. Jak już wspomniano często brak jest danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Pewną pomoc mogą stanowić wyniki badań przeprowadzanych na młodych zwierzętach, ale tak jak w przypadku populacji dorosłych, nie można niestety w sposób bezpośredni odnosić wyników badań na zwierzętach do ludzi. Nie są to więc informacje rozstrzygające.

W niektórych przypadkach dobrym rozwiązaniem umożliwiającym uzupełnienie luki w wiedzy może być przeprowadzenie badań porejestacyjnych.

Mogą mieć one szczególne znaczenie jeżeli:

- lek jest rejestrowany od razu z przeznaczeniem stosowania zarówno u dorosłych jak u dzieci.

W takich przypadkach brak jest długich obserwacji dotyczących leczenia dorosłych zanim lek poda się dzieciom;

- można przypuszczać, że działanie leku na rozwój dziecka ujawni się po latach od ekspozycji na lek;

- jeżeli dodanie wskazania pediatrycznego opiera się w dużej mierze na ekstrapolowaniu na dzieci danych o dorosłych.

Wobec braku badań klinicznych i epidemiologicznych jedynym źródłem informacji o ndl może być monitorowanie spontaniczne, w tym może stanowić ono źródło potencjalnych sygnałów. Dotyczy to także zdobywania i gromadzenia wiedzy o ndl w kontekście stosowania leku poza wskazaniami.

Zarządzanie ndl i ocena ryzyka stosowania leku u dzieci powinna obejmować umiejętność dostrzegania i definiowania aspektów specyficznych dla tej populacji (włączając w to wykrywanie sygnałów).

W przypadku gdy lek jest rzadko podawany, to do wykrywania sygnałów mogą być potrzebne dodatko-

we metody np. dane z rutynowego stosowania leków. Wydaje się, że zgłoszenia dotyczące pacjentów pediatrycznych powinny być analizowane osobno. Wówczas zwiększy się zdolność wykrycia nowych zagrożeń dotyczących tej populacji. Kluczowa może okazać się analiza danych ze zgłoszeń dotyczących poszczególnych podgrup wiekowych.

Do wychwycenia nowych zagrożeń przydatne może być przeprowadzenie badania porejestacyjnego. Dotyczy to m.in. badań zużycia leków, które pozwalają na zorientowanie się jak dany lek był stosowany w populacji pediatrycznej w warunkach codziennej praktyki. Badanie może też być dobrym narzędziem do oceny skuteczności podjętych kroków mających na celu minimalizację ryzyka. Do prowadzenia badań mogą służyć dane z różnych rejestrów. Zdarza się np., żeby uzyskać informacje o dziecku, trzeba sięgnąć po dokumentację medyczną matki.

Osobną kwestią jest przygotowywanie narzędzi minimalizujących ryzyko.

Jeżeli zidentyfikuje się jakieś ryzyko związane ze stosowaniem konkretnego leku i zaproponuje się kroki zmierzające do ograniczenia zagrożenia, to należy przekazać skierować do odpowiedniej grupy odbiorców: np. pediatrów, opiekunów, czy samych pacjentów.

Warto zwracać uwagę na specyficzne problemy np. te związane z leczeniem starszych dzieci, a w tym:

- wpływ leku na możliwość normalnego uczęszczania do szkoły, uczenie się, uczestniczenia w zajęciach sportowych,
- interakcje leku z używkami,
- ryzyko przekazywania leku znajomym i stosowania go w celach rekreacyjnych.

Młodszy odbiorcy mają odmienne od dorosłych preferencje odnośnie materiałów informacyjnych. Wolą kolorowe symbole, krótkie filmy, komunikację przez media społecznościowe, lżejszą formę przekazu. Pamiętając o skuteczności działań przy opracowywaniu informacji, należy wziąć pod uwagę upodobania potencjalnych odbiorców.

W niektórych przypadkach warto kierować materiały edukacyjne do rodziców i opiekunów dzieci - jeżeli np. stwierdzi się błędy w podawaniu leków, obliczenia właściwej dawki leku, czy możliwości stosowania danego leku w celach pozamedycznych.

Na bezpieczeństwo leczenia niebagatelny wpływ ma stopień stosowania się do wskazówek lekarza. Należy pamiętać, że dzieciom należy się informacja o ich

leczeniu, a w przypadku starszych dzieci mogą one uczestniczyć w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Dzięki temu wzmacnia się odpowiedzialność pacjenta za leczenie.

Jak zawsze można podkreślić wagę edukacji, upowszechniania wiedzy i budowania prawidłowych relacji pacjent – lekarz, jako czynników ważących na bezpieczeństwie farmakoterapii.

Od wejścia w życie nowych przepisów w listopadzie 2013 r. ważnym źródłem informacji stały się zgłoszenia od pacjentów, a w przypadku dzieci ich rodziców i opiekunów.

W pierwszej połowie 2017 roku do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych pacjenci i ich opiekunowie nadesłali w ramach monitorowania spontanicznego 383 opisy przypadków ndl. Z tego 36,8% stanowiły zgłoszenia dotyczące pacjentów pediatrycznych. Gros z nich – 89,4% opisywało niepożądane odczyny poszczepienne (32,9% z ogólnej liczby zgłoszeń). Rozkład zgłoszeń wyglądał zupełnie inaczej, gdy popatrzymy na zgłoszenia od osób wykonujących zawody medyczne. Ze 1245 opisów przypadków 9% dotyczyło pacjentów pediatrycznych, z tego zaledwie 0,56% opisywało niepożądane odczyny poszczepienne.

Tak jak już pisaliśmy w poprzednim numerze Biuletynu na podstawie bardzo niedużej liczby zgłoszeń – w porównaniu do populacji leczonej czy liczby dostępnych produktów - trudno wskazać na jakieś prawidłowości.

Jeżeli chodzi o sam sposób opisu przypadków chcielibyśmy zwrócić uwagę, że bardzo istotne jest podanie dokładnego wieku pacjenta, jeżeli jest nim dziecko.

Informacja o wieku powinna znajdować się w głównej części zgłoszenia, a nie tylko w jego opisie. Jeżeli brak jest dokładnych danych warto podać chociaż czy chodziło o niemowlę, dziecko czy nastolatka.

Jeżeli osoba zgłaszająca nie dysponuje tymi informacjami powinna podjąć starania, by je pozyskać. W przypadku dzieci starszych przydatna jest wiedza, czy pacjent jest przed-, w czasie, czy po okresie pokwitania. Jeżeli dziecko jest wcześniakiem warto podać wiek ciążowy w chwili urodzenia. Nie powinno się także pomijać podania masy ciała i wzrostu dziecka, ponieważ w obrębie danej grupy wiekowej występują bardzo duże różnice tych parametrów. Oprócz informacji specyficznych dla tej grupy wiekowej podanie wszystkich innych dostępnych danych stanowi pomoc w dokonaniu oceny przyczynowo-skutkowej przypadku.

Spośród zgłoszeń od pacjentów i ich opiekunów - pomijając zgłoszenia odnoszące się do reakcji poszczepiennych – opisy dotyczyły głównie nieciężkich, spodziewanych działań niepożądanych np. wysypki czy bólu brzucha i wymiotów po antybiotyku.

Na uwagę zasługuje przypadek podejrzenia poparzenia chemicznego wywołanego środkiem odkażającym zawierającym 2-propanol, 1-propanol oraz 2-difenyloł.

Zgłoszenia dokonała matka 16-letniej pacjentki, która miała przeprowadzony zabieg rekonstrukcji MPFL z użyciem ścięgna mięśnia półścięgnistego. Cała noga podczas operacji odkażana była środkiem o podanym powyżej składzie. W miejscu pobrania ścięgna zaciśnięto opaskę uciskową. Inne stosowane leki to: fentanyl, siarczan morfiny, paracetamol, ondasetron, metamizol, tramadol, opatrunki, płyny infuzyjne. Pod opaską następnego dnia po operacji zaobserwowano rozległe oparzenie wielkości dłoni na tylnej powierzchni uda. W karcie informacyjnej z leczenia szpitalnego napisano, że jest to oparzenie chemiczne najpewniej wywołane środkiem odkażającym pole operacyjne. Oparzenie leczone było produktami leczniczymi Dermazin, i Aquacel AG. Całe oparzenie pokryte było tkanką martwiczą (włókniak). Oparzenie jest leczone nadal i potrwa jeszcze co najmniej kilka miesięcy. Środek odkażający stosowany był u pacjentki po raz pierwszy, nie stwierdzono w przeszłości alergii na leki i inne substancje.

Matka zakwalifikowała zgłoszenie jako ciężkie, (hospitalizacja lub jej przedłużenie, inne, istotne medycznie). Osoba oceniająca przypadek w Departamencie przychyliła się do takiej kwalifikacji. Dziewczyna jest w trakcie leczenia objawów, wynik terapii jest niewiadomy (rozległa blizna).

Zastosowany produkt przeznaczony jest do dezynfekcji skóry przed zabiegami operacyjnymi.

Oparzenia to działanie niespodziewane dla tego produktu, nie ujęte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). W europejskiej bazie danych do tej pory odnotowano 3 przypadki wystąpienia oparzenia skóry po zastosowaniu tego środka odkażającego. Nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego między stwierdzoną reakcją a zastosowaniem tego środka.

Jeżeli chodzi o opisy przypadków nadesłanych przez lekarzy to związane były one z podawaniem leków wielu grup, w tym 1,77% z nich dotyczyło antybiotyków a 1,29 % leków stosowanych w onkologii.

Pacjenci onkologiczni, wymienieni w zgłoszeniach to głównie dzieci z ostrą białaczką. Opisano u nich:

- **po adriblastynie:**
 - spowolnioną czynność serca (1 przypadek);
 - **po asparaginazie:**
 - osłabienie, zlewne poty, tachykardię, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienie twarzy i duszność (1 przypadek);
 - ból brzucha, świąd, obrzęki, zaczerwienienie szyi, ból pleców, przyspieszone tętno (1 przypadek);
 - osłabienie apatii, nudności, bóle brzucha, wzrost parametrów trzustkowych (1 przypadek);
 - **po pegaspargazie (PEG-1-asparaginazie):**
 - pokrzywkę na twarzy i plecach ze świądem (1 przypadek)
 - **po cyklofosfamidzie:**
 - zespół nieprawidłowego wydzielania ADH, hiponatremię, uogólnione drgawki (2 przypadki);
 - **po kryzantaspace:**
 - wysypkę plamistą na skórze szyi (1 przypadek);
 - ból brzucha, obrzęk Quinckego (1 przypadek);
 - **po rasburykazie:**
 - intensywne zaczerwienienie twarzy kaszel, duszność (1 przypadek);
 - **po winkrystynie:**
 - niedrożność porażenna jelit (2 przypadki);
 - **po ludzkiej immunoglobulinie:**
 - reakcja anafilaktyczna, pomimo premedykacji antyhistaminowej (2 przypadki);
 - **po worikonazolu:**
 - zaburzenia widzenia (1 przypadek);
 - **po daktynomycynie:**
 - u niemowlęcia z nowotworem złośliwym nerki – okluzyjna choroba żylnych naczyń wątrobowych.
- Wymienione powyżej objawy należą do reakcji spodziewanych, opisanych w ChPL.
- Zgłoszenia związane ze stosowaniem antybiotyków to:
- **po amoksycylinie – spodziewane reakcje skórne:**
 - osutka rumieniowo-grudkowa (1 przypadek);
 - toksyczna wysypka alergiczna (1 przypadek);
 - uogólniona wysypka drobnoplamista (2 przypadki);
 - pokrzywka (3 przypadki);
 - rumień wielopostaciowy (1 przypadek);

- wysypka plamisto-grudkowa (1 przypadek);
- żywoczerwona wysypka (1 przypadek);
- **po erytromycynie:**
- wysypka (1 przypadek);
- bóle w klatce piersiowej (1 przypadek);
- **po klindamycynie:**
- wstrząs anafilaktyczny;
- **po klarytromycynie:**
- stan zapalny żyły (1 przypadek);
- **po cefuroksymie:**
- wysypka (1 przypadek);
- **po ceftriaksonie:**
- nasilona drobnoplamista wysypka na twarzy i dłońiach ze świądem, obrzęk ust (1 przypadek);
- **po penicylinie:**
- uszkodzenie żyły (1 przypadek);
- **po wankomycynie:**
- zaczerwienie twarzy;
- zaczerwienie i intensywna wysypka na twarzy i klatce piersiowej (2 przypadki);
- świąd skóry, rumieniowa osutka na twarzy, szyi, górnej części tułowia (1 przypadek);
- uogólniona pokrzywka (1 przypadek);
- zaczerwienie skóry wokół miejsca wkłucia, brunatna plamka w średnicy 5 mm w okolicy prawej skroni.

Wszystkie wymienione reakcje oprócz ostatniej były spodziewane.

Ostatnie zgłoszenie, dokonane przez pielęgniarkę neonatologiczną dotyczyło miesięcznego dziecka. Niemowlę z nieznanego przyczyny otrzymywało w 60-minutowym wlewie dożylnym wankomycynę w dawce 35 mg (w 10 ml 5% glukozy co 8 godzin), a także 10% glukozę 250 ml + 15% KCl 3 ml + 10% NaCl 2,5 ml + 20% MgSO₄ 0,5 ml + 10% Calcium gluconate 1 ml (produkt niezarejestrowany w Polsce), we wlewie iv. – o szybkości przepływu 8 ml/godz. W dniu podania u chłopczyka wystąpiło zaczerwienienie skóry wokół miejsca wkłucia oraz plamka brunatna o średnicy 5 mm w okolicy prawej skroni. Dziecko jest w trakcie leczenia objawów. Pielęgniarka zgłaszająca oceniła działanie niepożądane jako nieciężkie, zaznaczając jednocześnie „inne, istotne medycznie”, zatem pracownik Departamentu zaklasyfikował zgłoszenie jako ciężkie.

Wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym. Mechanizm jej działania bakteriobójczego po-

lega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. Ponadto zmniejsza przepuszczalność ściany komórkowej bakterii oraz syntezę kwasu rybonukleinowego. Jest antybiotykiem o wąskim spektrum działania. Glukoza jest wykorzystywana m.in. w celu uzupełniania niedoborów energetycznych jako składnik węglowodanowy w żywieniu pozajelitowym oraz do rozpuszczania i rozcieńczania koncentratów elektrolitów i produktów leczniczych. Elektrolity (KCl, NaCl, MgSO₄, Calcium gluconate) są stosowane m.in. podczas żywienia pozajelitowego.

Zaczerwienienie skóry w miejscu wkłucia jest spodziewanym działaniem niepożądanym dla 10% roztworu NaCl oraz niespodziewanym działaniem dla pozostałych produktów leczniczych. Powstawanie brunatnych plamek jest działaniem niespodziewanym dla wszystkich zgłoszonych leków. Dotychczas w bazie EudraVigilance nie odnotowano żadnego przypadku zaczerwienienia w miejscu podania po żadnym ze zgłaszanych leków. Odnotowano natomiast 15 przypadków zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia i 6 przypadków zaczerwienienia w miejscu infuzji po wankomycynie, odpowiednio – 7 i 5 przypadków po glukozie oraz 1 i 1 przypadek po MgSO₄, 2 przypadki zaczerwienienia w miejscu infuzji po KCl, 1 przypadek zaczerwienienia w miejscu infuzji po Calcium gluconate oraz żadnego przypadku zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia po KCl i Calcium gluconate. Ponadto w bazie EV odnotowano 10 przypadków plamek po wankomycynie, po 1 przypadku po glukozie, NaCl i MgSO₄ oraz żadnego przypadku po KCl i Calcium gluconate. Istnieje związek czasowy pomiędzy podaniem leków a wystąpieniem działań niepożądanych.

Jeżeli chodzi o zgłoszenia po innych lekach to dominują w opisach reakcje skórne, prawie zawsze znane i opisane w ChPL. Spośród ciężkich reakcji skórnych zgłoszono zespół Stevens–Johnsona u 9 letniego chłopca z chorobą Kawasaki, który z powodu gorączki w przebiegu infekcji wirusowej otrzymał ibuprofen oraz kwas acetylosalicylowy z powodu choroby podstawowej. Kilka dni od rozpoczęcia podawania ibuprofenu (dawka i postać leku nie została podana) u chłopca rozwinął się zespół Stevens–Johnsona. Stało się to powodem hospitalizacji. Lekarz ocenił stan chłopca na ciężki, zagrażający życiu. Na szczęście objawy cofnęły się. Zespół Stevens–Johnsona jest reakcją spodziewaną dla ibuprofenu.

Drugim ciężkim przypadkiem powikłań skórnych był zespół Lyella związany ze stosowaniem fluoksetyny i ibuprofenu. Zgłoszenie zostało przesłane przez

lekarza pediatrę. Dotyczyło 15-letniej dziewczyny Pacjentka przez 14 dni, z powodu obniżonego nastroju przyjmowała lamotryginę w dawce 25 mg × 1, wieczorem, p.o. Wcześniej zażywała – fluoksetynę w dawce 30 mg, której dawkę zmniejszono. Po 14 dobach stosowania lamotryginy u chorej wystąpiło pieczenie uszu i stóp, następnego dnia gorączka i wysypka. W kolejnych 3 dobach dziewczynie podawano ibuprofen, w dawce 400 mg × 1 p.o. Lekarz rodzinny rozpoznał anginę i do leczenia włączył cefadroksil (500 mg × 2, p.o., podawany w kolejnych 3 dobach); wysypka uległa pogorszeniu. Pacjentkę hospitalizowano. W trzeciej dobie leczenia szpitalnego nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego. Pojawiły się pęcherze oddzielającego naskórka z treścią surowiczą. Rozpoznano zespół toksycznej nekrolizy naskórka. Dziewczyna jest w trakcie leczenia objawów. Lekarz zgłaszający ocenił działanie niepożądane jako ciężkie (zagrożenie życia).

Lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Właściwości te mają prawdopodobnie wpływ na przeciwpadaczkowe działanie lamotryginy. Mechanizm działania leczniczego lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych nie został ustalony (prawdopodobnie znaczenie ma tu interakcja z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem).

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Ponadto hamuje w sposób odwracalny agregację trombocytów wywołaną przez ADP i kolagen.

Opisane uczucie pieczenia może być rodzajem parestezji. Uczucie pieczenia i parestezje to niespodziewane działania niepożądane dla lamotryginy. Uczucie pieczenia może być także przejawem reakcji nadwrażliwości, będącej działaniem spodziewanym. Dotychczas w unijnej bazie danych odnotowano 55 przypadków uczucia pieczenia/palenia i 87 przypadków parestezji po lamotryginie. Gorączka i wysypka to spodziewane działania niepożądane dla lamotryginy i ibuprofenu. W ChPL dla lamotryginy gorączka jest wymieniona jako element zespołu nadwrażliwości (bardzo rzadkie działanie niepożądane), a w pkt 4.8 ChPL produktów leczniczych zawierających ibuprofen uwzględniono gorączkę jako jeden z pierwszych objawów zaburzeń hematopoezy (bardzo rzadkie działanie niepożądane). Wysypka po lamotryginie występuje bardzo często, a po ibuprofenu – niezbyt często. Reakcje te mogły być także objawem rozwijającej się anginy. Jednakże zgodnie z informacją zawartą w pkt 4.4 ChPL dla lamotryginy „u dzieci początkowe objawy wysypki mogą być mylone z infekcją” oraz

„lekarze powinni brać pod uwagę możliwość reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, u których podczas pierwszych 8 tygodni leczenia wystąpiła wysypka i gorączka”. Zespół toksycznej nekrolizy naskórka (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Lyella) to spodziewane, ale bardzo rzadko występujące działanie niepożądane dla obu zgłaszanych leków. Istnieje związek czasowy pomiędzy stosowaniem leków a wystąpieniem działań niepożądanych.

Należy także wspomnieć, że gorączka, świąd, wysypka wymieniane są jako objawy nadwrażliwości związane ze stosowaniem cefadroksilu. W ChPL wymieniono także rumień wielopostaciowy i zespół Stevens–Johnsona jako powikłanie stosowania tego antybiotyku. Przypadek zgodnie z oceną lekarza został zakwalifikowany jako ciężki.

Ze znanych, ale rzadziej zgłaszanych objawów można wymienić nasilone wypadanie włosów po kwasie walproinowym czy podwójne widzenie po karbamazepinie gdy zmniejszono dawkę leku, a także podwyższenie ciśnienia tętniczego po cyklosporynie.

W pierwszym półroczu 2017 roku otrzymaliśmy także zgłoszenie dotyczące glukozy z solą fizjologiczną podawaną z powodu odwodnienia 4,5 miesięcznej dziewczynce.

Dziecko otrzymało roztwór glukozy 5% i 0,9% NaCl 2:1, 250 ml i.v. U pacjentki nastąpiła utrata przytomności, zsinienie, wyszywnienie, bezdech z bradykardią, wiotkość, plamiste, różowe zmiany na całej powierzchni skóry

Lekarz ocenił działanie jako ciężkie (zagrożenie życia, hospitalizacja lub jej przedłużenie), pracownik Departamentu podzielił tę opinię. W chwili otrzymania opisu dziecko było w trakcie leczenia objawów.

Roztwór glukozy z chlorkiem sodu do infuzji stosuje się w celu uzupełnienia płynów w organizmie m.in. w przypadku odwodnienia w pediatrii.

Dożylna infuzja roztworu glukozy i chlorku sodu może prowadzić do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu. Niepożądane działania mogą być związane z techniką podawania, np. zbyt szybką infuzją dożylną. Objawy które wystąpiły u dziecka mogą wskazywać na zatrucie wodne, które jest wymienione w ChPL

Na zakończenie przytoczymy przypadki błędu w podaniu leku. Dotyczą one takiego samego błędu popełnionego u dwojga dzieci – bliźniąt urodzonych rok przed opisanym incydentem. Błąd polegał na podaniu dzieciom preparatu Lacid dożylnie zamiast doustnie.

Zgłoszenie zostało przesłane do URPL przez lekarza. Zgłoszenie dotyczy dziewczynki o masie ciała 7310 g, wzroście 71 cm. Ojciec opiekujący się dzieckiem samowolnie podał dziecku dożylnie do wkłucia obwodowego probiotyk Lakcid rozpuszczony w wodzie do iniekcji. Bezpośrednio po zdarzeniu stan ogólny dziewczynki pozostawał dość dobry. Po godzinie temperatura ciała wzrosła do 38,2°C. Wykonano kontrolne badania biochemiczne, w których stwierdzono znaczną leukocytozę, wysokie stężenie CRP i prokalcytoniny. W kolejnych dniach hospitalizacji stan dziecka pozostawał stabilny. Dziewczynka gorączkowała jeszcze przez 3 doby. Kontrolne wyniki badań laboratoryjnych z tendencją do normalizacji. Dziecko przebywało w szpitalu z powodu: zapalenie płuc wywołane innymi nie określonymi drobnoustrojami (ICD10: J18.8). Lekarz ocenił działanie jako ciężkie, (hospitalizacja lub jej przedłużenie). Takiej samej kwalifikacji dokonała osoba oceniająca przypadek w Departamencie.

Wynik: powrót do zdrowia bez trwałych następstw.

Lakcid to probiotyk do stosowania doustnego. Nie znane są przypadki podania dożylnego probiotyku.

U dziecka wystąpiły objawy stanu zapalnego. W bazie EV nie odnotowano do tej pory żadnego przypadku zastosowania Lakcidu niezgodnie z zaleceniami.

Istnieje związek czasowy między podaniem w/w leku, a wystąpieniem działań niepożądanych u dziewczynki.

Drugie zgłoszenie także przekazał lekarz. Zgłoszenie dotyczy dziewczynki o masie ciała 9370 g, i wzroście 75 cm. Tak jak w przypadku pierwszego dziecka ojciec samowolnie podał mu dożylnie do wkłucia obwodowego probiotyk Lakcid rozpuszczony w wodzie do iniekcji. Około 45-60 minut po zdarzeniu zanotowano wzrost ciepłoty ciała do 38,4°C oraz kaszel. W badaniach laboratoryjnych wzrost stężenia CRP i prokalcytoniny, hipokaliemia, niedokrwistość śródinfekcyjna. Rozpoznano wtórną reakcję zapalną po omyłkowo podanym drogą dożylną produkcie Lakcid. Dziecko przez 2 doby gorączkowało do ponad 38,5°C, pozostawało w dość dobrym stanie ogólnym, wydolne krążeniowo i oddechowo. Kontrolne badania laboratoryjne (parametry stanu zapalnego) z wyraźną tendencją do normalizacji.

Dziewczynka (tak jak jej siostra) przebywała w szpitalu z powodu: zapalenie płuc wywołane innymi nie określonymi drobnoustrojami (ICD10: J18.8).

Lekarz ocenił działanie jako ciężkie, (hospitalizacja lub jej przedłużenie), pracownik Departamentu przychylił się do tej opinii.

Oba przypadki dotyczyły takiego samego błędu i bardzo podobnych reakcji u bliźniaczek. Pozwala to z większym prawdopodobieństwem wskazać na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między nieprawidłowo podanym lekiem a reakcją, która po tym nastąpiła.

Cytowane powyżej przypadki oceniły: Bożena Graboń-Syrzyskie, Magdalena Marcinkowska, Anna Rend, Anna Witwicka, Edyta Zielińska.

Wyboru przypadków dokonała Agata Maciejczyk

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

Agata Maciejczyk

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

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

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

Produkt leczniczy Zinbryta stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego

Niniejszą procedurę ponownej oceny produktu leczniczego Zinbryta wszczęto na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, na wniosek Komisji Europejskiej, która otrzymała informację o przypadku śmierci spowodowanej ostrą (piorunującą) niewydolnością wątroby u chorego, któremu w prowadzonym badaniu obserwacyjnym podawano lek Zinbryta, pomimo zastosowania comiesięcznego testowania wydolności wątroby zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacji o produkcie. Ponadto w pierwszym okresowym raporcie o bezpieczeństwie w badaniach klinicznych zanotowano cztery poważne przypadki uszkodzenia wątroby.

Początkową ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) — Komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania

leków u ludzi, który wydał tymczasowe zalecenia. Szczegółowe informacje dotyczące zaleceń komitetu zostały opisane w Aktualnościach „Informacja dotycząca zalecenia ograniczenia stosowania produktu leczniczego Zinbryta stosowanego do leczenia stwardnienia rozsianego„.

Opracowane przez Komitet PRAC tymczasowe zalecenia mające na celu ochronę zdrowia publicznego zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała wstępną decyzję w dniu 14 lipca 2017 r., prawnie wiążącą, obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.

Niniejsze zalecenia nie będą miały wpływu na wniośki końcowe z trwającej procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Produkty lecznicze zawierające laktozę pochodzącą z mleka krowiego podawane dożylnie lub domięśniowo w ostrych reakcjach alergicznych

Niniejszą procedurę ponownej oceny leków iniekcyjnych podawanych w przypadku ostrej reakcji alergicznej, zawierających laktozę z mleka krowiego, wszczęto 01 grudnia 2016 r. na wniosek Chorwackiej Agencji Leków zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Przegląd dotyczył produktów leczniczych do wstrzykiwań z metyloprednizolonem, zawierających laktozę, stosowanych w leczeniu objawów ciężkich reakcji alergicznych i innych stanów zapalnych.

Przegląd został po raz pierwszy przeprowadzony przez Komitet PRAC, który wydał szereg zaleceń. Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanych dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* - CMDh), która 01 sierpnia 2017 r. przyjęła stanowisko PRAC. Szczegółowe informacje dotyczące zaleceń komitetu zostały opisane w Aktualnościach „CMDh potwierdza, że metyloprednizolonu zawierającego laktozę, w postaci zastrzyków nie należy podawać pacjentom uczulonym na białko mleka krowiego „

Grupa CMDh jest organem reprezentującym państwa członkowskie UE, a także Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest odpowiedzialna za zapewnienie ujednoliconych norm bezpieczeństwa dla leków zatwierdzonych przez krajowe procedury w całej UE. Ponieważ CMDh przyjęła zalecenia Komitetu PRAC w drodze konsensusu, zostaną one bezpośrednio wdrożone przez te państwa członkowskie, w których te leki zostały dopuszczone do obrotu, zgodnie z przyjętym terminarzem.

Produkt leczniczy Symbioflor 2 zawierający bakterie *Escherichia coli*

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że produkt leczniczy Symbioflor 2 zawierający bakterie *Escherichia coli* (oraz innych produktów zawierających *E.coli*) może być nadal stosowany w leczeniu zespołu jelita drażliwego u dorosłych. Jednakże produkt ten nie powinien być dłużej używany w leczeniu tak zwanych czynnościowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (grupy zaburzeń o różnych przyczynach, które mogą wymagać różnych metod leczenia). Zalecenia te są wynikiem przeprowadzonego przeglądu danych, w ramach procedury arbitrażowej z art. 31 Dyrektywy 2001/83/EC, wszczętej 30 marca 2016 r. na wniosek Niemieckiej Agencji Leków (BfArM), po pojawieniu się wątpliwości co do wystarczająco udowodnionej skuteczności ww. leku. Agencja BfArM obawiała się, że stosowanie nieskutecznego leku może narazić pacjentów na utrzymujące się długo objawy choroby i obniżyć jakość życia.

Symbioflor 2, zawierający żywe i martwe (autolizowane) bakterie *Escherichia coli*, jest określany jako

preparat probiotyczny, wspierający wzrost pożytecznych organizmów flory jelit. Produkty lecznicze zawierające bakterie *Escherichia coli* są dostępne w postaci doustnych kropli w Austrii, Niemczech i na Węgrzech pod następującymi nazwami: Symbioflor 2, Symbioflor E. Coli i Symbioflor *Escherichia*. Produkty te są stosowane w leczeniu zespołu jelita drażliwego (ang. *Irritable Bowel Syndrome* - IBS), czynnościowych chorób żołądkowo-jelitowych oraz innych zaburzeń żołądkowo-jelitowych i regulacji układu immunologicznego. Produkty te nie są dopuszczone do obrotu w Polsce, jednakże polscy pacjenci mogą je nabyć za pośrednictwem odpowiednich stron internetowych.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), ocenił wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Symbioflor 2. Dane te obejmowały badania kliniczne, publikacje naukowe, doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu oraz informacje dostarczone przez podmiot odpowiedzialny i stanowisko grupy ekspertów, powołanej do oceny produktu leczniczego Symbioflor 2. Przegląd nie wykazał żadnych nowych dowodów na skuteczność tego produktu leczniczego od czasu jego ostatniego dopuszczenia do obrotu. Dostępne dowody sugerują również, że ryzyko szkodliwości ww. produktu leczniczego jest niewielkie.

Randomizowane badanie obejmujące około 300 dorosłych pacjentów sugerowało, że Symbioflor 2 był skuteczny w leczeniu zespołu jelita drażliwego (IBS), jednakże badanie to miało swoje słabe punkty. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania ww. produktu nie został jeszcze wykazany u dzieci.

Dostępne dane nie są wystarczająco przekonujące, aby Komitet CHMP mógł wyciągnąć wnioski dotyczące mechanizmu działania leku Symbioflor 2 oraz jego skuteczności w leczeniu różnych rodzajów zespołu jelita drażliwego (IBS). Dlatego też podmiot odpowiedzialny został poproszony o przeprowadzenie dobrze zaprojektowanego badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wśród pacjentów z różnymi cechami IBS (np. z biegunką lub zaparciem jako głównym objawem). Złożenie sprawozdania z badań do właściwych organów krajowych będzie warunkiem utrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Symbioflor 2.

Ponadto podmiot odpowiedzialny dla ww. produktu leczniczego nie dostarczył danych w celu poparcia jego zastosowania w leczeniu „czynnościowych za-

burzeń żołądkowo-jelitowych” i jednocześnie zgodził się na usunięcie tego wskazania z pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 28 sierpnia 2017 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

Środki kontrastujące zawierające gadolin podawane pacjentom w celu wzmacniania obrazu uzyskiwanego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

W dniu 17 marca 2016 r. Komisja Europejska wszczęła, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ponowną ocenę środków kontrastowych zawierających gadolin. Początkową ocenę, w trakcie której stwierdzono odkładanie się gadolinu w tkankach mózgu w wyniku stosowania środków kontrastowych zawierających gadolin, przeprowadził Komitet PRAC, który wydał odpowiednie zalecenia w marcu 2017. Na wniosek podmiotów odpowiedzialnych, których dotyczyła ta ocena Komitet PRAC ponownie przeanalizował wstępne zalecenia, które następnie przesłano do Komitetu CHMP, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie.

Chociaż nie zaobserwowano żadnych symptomów lub chorób związanych z obecnością gadolinu w mózgu, zastosowano ostrożne podejście, przyznając, że dane dotyczące skutków długiej obecności gadolinu w mózgu są ograniczone. Odkładanie się gadolinu w innych organach i tkankach wiąże się z rzadko występującymi działaniami niepożądanymi ze strony skóry i nerkopochodnym włóknieniem układowym – choroby prowadzącej do włóknienia i zgrubienia skóry i narządów wewnętrznych u pacjentów

z upośledzoną czynnością nerek. Ponadto badania laboratoryjne wykazały, że gadolin może być szkodliwy dla tkanek.

Zgodnie z zaleceniami należy ograniczyć stosowania niektórych dożylnych środków gadolinowych o budowie liniowej w celu zapobieżenia wszelkim potencjalnym zagrożeniom związanym z odkładaniem się gadolinu w mózgu.

Do obrazowania wątroby można nadal stosować środki podawane dożylnie zawierające kwas gadoksetowy i kwas gadobenowy, ponieważ są one wychwytywane w wątrobie i spełniają ważną rolę diagnostyczną u pacjentów. Dodatkowo kwas gadopentetowy podawany dostawowo może być nadal stosowany podczas obrazowania stawów, ponieważ dawka gadolinu podawana tą drogą jest bardzo mała.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich pozostałych produktów o budowie liniowej podawanych dożylnie (gadodiamidu, kwasu gadopentetowego i gadowersetamidu) powinny zostać zawieszony w Unii Europejskiej.

Inne środki gadolinowe znane jako środki makrocycliczne o budowie pierścieniowej (gadobutrol, kwas gadoterowy i gadoteridol) są bardziej stabilne i wykazują mniejszą skłonność do uwalniania gadolinu niż środki liniowe. Produkty te mogą być nadal stosowane wg. aktualnych wskazań, ale w najmniejszej dawce wzmacniającej obraz, umożliwiającej postawienie diagnozy, oraz tylko wtedy, kiedy badanie metodą rezonansu magnetycznego bez wzmacniania obrazu jest niewystarczające.

Zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub ograniczenia dotyczące środków o budowie liniowej mogą zostać cofnięte, jeśli właściwe podmioty odpowiedzialne przedstawią dowody wskazujące

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 lipca do września 2017 r., 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	
Abacavir	Allergen for diagnostic: test skórny zawierający jedynie <i>Phleum pratense</i> (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze wzajemnego uznania)
Abacavir, lamivudine	
Abacavir, lamivudine, zidovudine	
Abatacept	Allergen for therapy: <i>Dactylis Glomerata L.</i> , <i>Phleum Pratense L.</i> , <i>Anthoxanthum Odoratum L.</i> , <i>Lolium Perenne L.</i> , <i>Poa Pratensis L.</i> (dotyczy tylko postaci – tabletki podjęzykowe)
Afamelanotide	
Agomelatine	Amifampridine
Alitretinoin	Amlodipine, lisinopril

Antithrombin III
Apomorphine
Asfotase alfa
Asparaginase (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Ataluren
Atazanavir, cobicistat
Axitinib
Beclometasone
Beclometasone, salbutamol
Benzalkonium chloride, chlorhexidine digluconate
Besilesomab
Birch bark extract
Brimonidine (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Brivaracetam
Brotizolam
Calcium salts, colesterciferol
Caspofungin
Cefazolin
Chlormadinone acetate, ethinylestradiol
Chloroquine phosphate, proguanil hydrochloride
Ciprofibrate
Citalopram
Clevidipine
Clofarabine
Clopidogrel; clopidogrel, acetylsalicylic acid
Colistimethate sodium (dotyczy tylko postaci – suchy proszek do inhalacji)
Daclatasvir
Dapagliflozin, metformin
Dienogest
Dolutegravir; dolutegravir, abacavir, lamivudine
Donepezil
Efmoroctocog alfa
Elbasvir, grazoprevir
Elosulfase alfa
Eptifibatide
Erlotinib
Escitalopram
Etanercept
Ethinylestradiol, norgestimate
Evolocumab
Fampridine
Flurbiprofen
Fondaparinux
Gaxilose
Human coagulation factor VII
Human fibrinogen, human thrombin
Human hepatitis B immunoglobulin
Human papillomavirus 9-valent vaccine (rekombinowana, adsorbowana)
Hydroxocobalamin (dotyczy tylko produktów wskazanych w zatruciach chemicznych)
Idarubicin

Indapamide, perindopril
Infliximab (tylko produkty biopodobne)
Influenza vaccine (żywa, atenuowana, donosowa)
Ingenol mebutate
Isoflurane
Ivacaftor
Lacidipine
Lenvatinib
Lesinurad
Levonorgestrel, ethinylestradiol (NAP); ethinylestradiol
Lidocaine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, tropicamide
Liraglutide
Lixisenatide
Lubiprostone
Lutropin alfa
Matrix-applied characterised autologous cultured chondrocytes
Meningococcal group-B vaccine (rDNA, component, adsorbed)
Methoxyflurane
Modified vaccinia Ankara virus
Nilotinib
Nonacog gamma
Omalizumab
Opicapone
Pancreas powder (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Pegaspargase
Pegvisomant
Perampanel
Pergolide
Phenylephrine, ketorolac
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-walentna, adsorbowana)
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (10-walentna, adsorbowana)
Pomalidomide
Pregabalin
Produkty zawierające połączenie aminokwasów, glukozy i trójglicerydów (dotyczy tylko produktu leczniczego Numeta, z lub bez elektrolitów, związków mineralnych (podanie dożylnie))
Produkty złożone: Aprotynina, chlorek wapnia, ludzki czynnik krzepnięcia XIII, ludzki fibrinogen, ludzka trombina; Aprotynina, fibrinogen, fibronektyna, ludzki czynnik krzepnięcia XIII, osoczowa ferakcja białkowa, plasminogen, trombina; Aprotynina, ludzki fibrinogen, trombina, chlorek wapnia; Aprotynina, chlorek wapnia, czynnik krzepnięcia XIII, ludzka trombina, białko ludzkie krzepnięcia złożone głównie z fibrynogenu i fibronektyny; Bydłęca aprotynina, chlorek wapnia, ludzki fibrinogen, czynnik krzepnięcia XIII, fibronektyna, plasminogen, ludzka trombina; Bydłęca aprotynina, chlorek wapnia, ludzki fibrinogen, czynnik krzepnięcia XIII, fibronektyna, ludzka trombina; Bydłęca aprotynina, ludzki fibrinogen, dihydrat chlorku wapnia, fibronektyna osoczowa, rtombina, ludzki czynnik krzepnięcia XIII; Bydłęca aprotynina, ludzki fibrinogen, dihydrat chlorku wapnia, osoczowa ferakcja białkowa, fibronektyna, trombina, ludzki czynnik krzepnięcia XIII; Bydłęca aprotynina, ludzki fibrynogen, plasminogen, ludzka trombina, ludzki czynnik krzepnięcia XIII, ludzka fibronektyna

Pyronaridine, artesunate
Roflumilast
Rufinamide
Rupatadine
Sacubitril, valsartan
Saquinavir
Saxagliptin, dapagliflozin
Secukinumab
Selexipag
Sertindole
Sildenafil (dotyczy tylko wskazania- zaburzenia erekcji)
Sildenafil -
Simoctocog alfa
Sofosbuvir
Sofosbuvir, velpatasvir
Sonidegib
Sorafenib

Sulbactam
Tasimelteon
Tedizolid phosphate
Teicoplanin
Terbutaline
Testosterone undecanoate (dotyczy tylko postaci do wstrzykiwań)
Tibolone
Treprostinil
Ursodeoxycholic acid
Ustekinumab
Varicella zoster-immunoglobulin
Vecuronium bromide
Vismodegib
Vorapaxar
Yellow fever vaccine (live)

na przewagę nowych korzyści dla zidentyfikowanej grupy pacjentów w stosunku do potencjalnego ryzyka związanego z odkładaniem gadolinu w tkankach mózgu lub jeśli ich produkty mogą zostać odpowiednio zmodyfikowane tak, aby nie uwalniały gadolinu w znaczącym stopniu lub nie prowadziły do jego odkładania się w tkankach.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 23 listopada 2017 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

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

Alglucosidase alfa (PSUSA/00000086/201609)

Powyzsza procedura dotyczyła produktu leczniczego **Myozyme**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alglukozydazę alfa, wskazanego w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (nieodoborem kwaśnej alfa-glukozydazy).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL (Działania niepożądane) - dodania do działań niepożądanych obrzęku w miejscu infuzji, stwardnienia w miejscu infuzji i wynacznienia w miejscu infuzji z nieznaną częstością występowania w kategorii „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” klasyfikacji układów i narządów .

Blinatumomab (PSUSA/00010460/201612)

Powyzsza procedura dotyczyła produktu leczniczego **Blinicyto**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną blinatumomab, wskazanego do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania do działań niepożądanych: zaburzenia nerwów czaszkowych (takie jak zaburzenia wzroku, opadające powieki i / lub zwiotczenie mięśni po jednej stronie twarzy, zaburzenia słuchu lub problemy z połykaniem) z częstością występowania określoną jako „rzadko”.

Bosentan (PSUSA/00000425/201611)

Powyzsza procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bozentan,

w tym produktów **Tracleer** i **Stayveer**, dopuszczonych do obrotu centralnie, wskazanych do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 (Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji) ChPL - dodania informacji o interakcji między bozentanem a tadalafil. Bozentan (125 mg dwa razy na dobę) zmniejszał ekspozycję ogólnoustrojową na tadalafil (40 mg raz na dobę) o 42% i Cmax o 27% po jednoczesnym podaniu dawek wielokrotnych. Tadalafil nie wpływał na ekspozycję (AUC i Cmax) bosentanu lub jego metabolitów.

Conestat alpha (PSUSA/00000873/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ruconest**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną konestat alfa, wskazanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, - usunięcia zalecenia o konieczności informowania pacjentów z alergią na mleko krowie o tym, że może wystąpić reakcja na produkt Ruconest oraz informacji o możliwości wykonania punktowych testów skórnych w celu wykluczenia reakcji krzyżowej między mlekiem krowim a mlekiem królika.

Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznym i zawiera śladową ilość białka królika. Badanie C1 1113 pierwszej fazy, polegające na punktowych testach skórnych, testach śródskórnych i podskórnych testach prowokacyjnych, przeprowadzone po dopuszczeniu produktu Ruconest do obrotu wykazało, że żaden z dziesięciu pacjentów z alergią na mleko krowie nie doświadczył reakcji alergicznej na produkt Ruconest, w związku z czym prawdopodobieństwo reaktywności krzyżowej zanieczyszczeń pochodzących od gospodarza (śladowych ilości białek królika) jest bardzo niskie.

Dapagliflozin (PSUSA/00010029/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Edistride** i **Forxiga**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną dapagliflozynę, wskazanych w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL - uzupełnienia ostrzeżeń odnośnie występowania kwasicy ketonowej o przypadki śmiertelne. W oparciu o dane z bazy Eudravigilance, dla substancji dapagliflozyna

spontanicznie zgłoszono 17 przypadków kwasicy ketonowej zakończonych zgonem.

Deferasirox (PSUSA/939/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Exjade**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deferasyrok, wskazanego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - uwzględnienia informacji o zgłaszanych ciężkich skórnych reakcjach niepożądanych, w tym, nie wymienianej wcześniej w ChPL, reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. W przypadku podejrzenia wszelkich ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać leczenie i nie należy go wznowiać. Podczas przepisywania produktu leczniczego, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować. Zespół DRESS powinien być również dodany jako nowe działanie niepożądane w punkcie 4.8 ChPL z częstością występowania określoną jako „rzadko”.

Edoxaban (PSUSA/00010387/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lixiana**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną edoksaban (w postaci tosylanu), wskazanego u dorosłych, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, oraz w leczeniu i zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, - dodania do listy działań niepożądanych bólu brzucha, bólu głowy i zawrotów głowy z częstością występowania określoną jako „często”.

Eltrombopag (PSUSA/00001205/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Revolade**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eltrombopag, wskazanego do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w celu leczenia małopłytkowości oraz pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. Zmiana polega na usunięciu warunków lub ograniczeń dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego podanych w Aneksie II punkt D. Przegląd materiałów wykazał, że informacja o pro-

dukcie zawiera taki sam przekaz w odniesieniu do ważnych zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń, co obecnie zatwierdzone materiały edukacyjne. Ponadto początkowe cele dotyczące zwiększenia świadomości lekarzy i pacjentów w zakresie istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania zostały osiągnięte, a najważniejsze elementy do uwzględnienia w materiałach edukacyjnych opisane w Aneksie II są obecnie uznawane za część standardowej opieki medycznej. Obecnie znany profil bezpieczeństwa eltrombopagu znajduje odzwierciedlenie w informacji o produkcie.

Empagliflozin, empagliflozin / metformin (PSUSA/00010388/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Jardiance** i **Synjardy**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających odpowiednio jako substancję czynną empagliflozynę i empagliflozynę z metforminą, wskazanych w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL. Tak jak w przypadku innych inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2) wskazanych w leczeniu cukrzycy typu 2, Komitet PRAC uznał za konieczne zaktualizowanie istniejącego ostrzeżenia dotyczącego cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis* – DKA) i dodanie informacji o występowaniu przypadków śmiertelnych. Podmiot odpowiedzialny zgłosił łącznie siedem przypadków DKA zakończonych zgonem. Ponadto punkt 4.8 ChPL należy zaktualizować poprzez dodanie do działań niepożądanych wysypki z częstością występowania określoną jako „często”, pokrzywki z częstością występowania określoną jako „niezbyt często” oraz obrzęku naczynioruchowego z nieznaną częstością występowania.

Hydrochlorothiazide / irbesartan (PSUSA/00001653/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną irbesartan z hydrochlorotiazidem, w tym produktów **CoAprovel**, **Karvezide** oraz **Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva**, dopuszczonych do obrotu centralnie, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania trombocytopenii do wykazu działań niepożądanych obserwowanych w czasie stosowania samego irbesartanu, w kategorii „zaburzenia krwi i

układu chłonnego” w klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Ibrutinib (PSUSA/00010301/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imbruvica**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrutinib, wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz makroglobulinemii Waldenströma.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - dodania ostrzeżenia o zgłaszanych przypadkach reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt Imbruvica. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Imbruvica należy wykonywać badania przesiewowe pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B u wszystkich pacjentów. U pacjentów, u których stwierdzono pozytywny wynik zakażenia HBV, zaleca się konsultację z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci ci powinni być monitorowani i leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B powinna zostać również włączona do listy działań niepożądanych z częstością występowania określoną jako „rzadko”.

Ponadto do ostrzeżenia dotyczącego migotania/trzepotania przedsionków należy dodać tachyarytmie komorowe. U pacjentów, u których wystąpiły objawy tachyarytmii komorowej, należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu Imbruvica i przeprowadzić dokładną kliniczną ocenę korzyści do ryzyka przed ponownym wznowieniem leczenia.

Insulin degludec / liraglutide (PSUSA/00010272/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xultophy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną insulinę degludec i liraglutyd, wskazanego w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania działań niepożądanych „zapalenie pęcherzyka żółciowego” i „kamica żółciowa”, występujących z częstością „niezbyt często”. Zarówno „zapalenie pęcherzyka żółciowego”, jak i „kamica żółciowa” zostały już zamieszczone w drukach informacyjnych innych produktów leczniczych zawierających liraglutyd.

Interferon alfa-2b (PSUSA/00001758/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną interferon alfa-2b, w tym produktu **Intron A**, dopuszczonego do obrotu centralnie, wskazanego do stosowania w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C, białaczki włochatokomórkowej, przewlekłej białaczki szpikowej, szpiczaka mnogiego, chłoniaka grudkowego, rakowiaka oraz czerniaka złośliwego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania „zmian w pigmentacji języka” jako nowego działania niepożądanego z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Ketoconazole (PSUSA/00010316/201611)

Powyższa procedura dotyczyła tylko produktu leczniczego **Ketoconazole HRA**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ketokonazol, wskazanego w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL - dodania informacji dotyczących interakcji z edoksabanem i izawukonazolem. Ketokonazol jest silnym inhibitorem enzymu CYP3A4. Może to wpływać na farmakokinetykę podawanych jednocześnie z ketokonazolem leków będących substratami CYP3A4, potencjalnie prowadząc do istotnych klinicznie ciężkich reakcji polekowych i (lub) konieczności dostosowania dawki tych produktów leczniczych.

- Oczekiwany wpływ na stężenie edoksabanu w przypadku równoczesnego podawania z ketokonazolem: AUC: ↑ 1.8-krotnie, Cmax: ↑ 1.8-krotnie. Zalecenia: dawkę edoksabanu należy zmniejszyć, gdy jest stosowany równocześnie z ketokonazolem;
- Oczekiwany wpływ na stężenie izawukonazolu w przypadku równoczesnego podawania z ketokonazolem: AUC: ↑ 5-krotnie, Cmax: ↑ 1.1-krotnie. Zalecenia: nie zaleca się równoczesnego podawania z ketokonazolem ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych izawukonazolu.

Koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę (PSUSA/00010028/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **NexoBrid**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę, wskazanego do stosowania w celu usuwania martwych tkanek u dorosłych z głębokimi oparzeniami termicznymi pośrodkowej i pełnej grubości.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 ChPL - dodania ostrzeżenia, że zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję (z objawami, takimi jak wysypka, rumień, niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z NexoBrid. Ponadto do listy działań niepożądanych należy dodać ciężkie reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne z nieznaną częstością występowania.

Lenalidomide (PSUSA/00001838/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Revlimid**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lenalidomid, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z szpiczakiem mnogim, zespołem mielodysplastycznym oraz chłoniakiem z komórek płaszczka.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 i 4.8 ChPL - dodania informacji, że stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji na leki z eozynofilią i objawami systemowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS) oraz nie wznowiać po ustąpieniu tych objawów. Ponadto należy dodać ostrzeżenie o zgłaszanych poważnych niepożądanych reakcjach skórnych, w tym zespołu DRESS z zastosowaniem lenalidomidu. Pacjenci powinni być poinformowani o symptomach i objawach tych reakcji przez swoich lekarzy oraz poinformowani aby niezwłocznie zgłosić się do lekarza w przypadku ich wystąpienia. Zespół DRESS należy również umieścić na liście działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Lumacaftor / ivacaftor (PSUSA/00010455/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Orkambi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lumakaftor oraz iwakaftor, wskazanego do stosowania w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL- dodania do obecnego ostrzeżenia dotyczącego objawów ze strony układu oddechowego informacji, że ciężkie objawy ze strony układu oddechowego były częściej obserwowane u pacjentów z FEV1 wyrażoną jako procent wartości należnej (ang. *percent predicted FEV1*; ppFEV1) <40 oraz, że objawy takie mogą prowadzić do zakończenia leczenia. Dodatkowo obecne ostrzeżenie dotyczące objawów ze strony wątroby i dróg żółciowych należy zaktualizować w celu po-

informowania, że w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki dekompensacji czynności wątroby w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu, u pacjentów z mukowiscydozą z wcześniej stwierdzoną marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, którzy byli leczeni lumakaftorem z iwakaftorem. Ponadto należy zmienić obecne ostrzeżenie dotyczące zaćmy, by poinformować, że przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia zgłaszano również u pacjentów leczonych lumakaftorem z iwakaftorem.

Lurasidone (PSUSA/00010114/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Latuda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lurazydon, wskazanego do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Lurazydon jest wskazany również do leczenia pacjentów z epizodami dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (depresja dwubiegunowa) w monoterapii oraz jako leczenie wspomagające przy jednoczesnym stosowaniu związków litu lub walproinianu.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania nowego działania niepożądanego – hiponatremii (niskie stężenie sodu we krwi, mogące powodować zmęczenie i dezorientację, drżenie mięśni, drgawki i śpiączkę) z częstością występowania „niezbyt często”, zmianie częstości występowania działań niepożądanych - nadwrażliwości, wysypki i świądu z częstości występowania „nieznana” na „niezbyt często” oraz zmianie częstości występowania obrzęku naczynioruchowego z „nieznana” na „rzadko”. Pod tabelą działań niepożądanych usunięto również przypis dolny dotyczący nadwrażliwości.

Lutetium (177 Lu) chloride (PSUSA/00010391/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **EndolucinBeta** i **LuMark**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających chlorek lutetu (177Lu). Produkty te są prekursorami radiofarmaceutycznymi stosowanymi w celu radioznakowania produktów leczniczych (molekuł nośnikowych), specjalnie opracowanych i dopuszczonych do stosowania w celu znakowania chlorkiem lutetu (177Lu).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - wprowadzenia ostrzeżeń w odniesieniu do:

- mielosupresji – w trakcie leczenia radioliganodem z lutetem (Lu177) może wystąpić niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia i w rzadkich przypadkach neutropenia. Większość z tych

zdarzeń jest łagodna i przejściowa. U niektórych pacjentów zdarzenia te mogą dotyczyć więcej niż jednej linii komórkowej. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać morfologię i regularnie monitorować w jego trakcie, zgodnie z wytycznymi klinicznymi;

- napromieniowania nerek – radioaktywne analogi somatostatyny są wydalane przez nerki. Nefropatia popromienna była zgłaszana po terapii radionuklidem receptora peptydowego w nowotworach neuroendokrynych przy użyciu różnych radioizotopów. Czynność nerek powinna zostać oceniona przed rozpoczęciem badania i regularnie monitorowana podczas leczenia jak również należy wziąć pod uwagę odpowiednie metody ochrony nerek zgodnie z wytycznymi klinicznymi;
- zaburzeń hematologicznych – zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej po terapii radionuklidem receptora peptydowego znakowanym lutetem (Lu177) w nowotworach neuroendokrynych;

oraz dodania w punkcie 4.8 ChPL niedokrwistości, małopłytkowości, leukopenii i limfopenii jako nowych działań niepożądanych leku z częstością występowania określoną jako „bardzo często”, jak również informacji, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy otrzymywali radioligandy znakowane lutetem (Lu177) zgłaszano występowanie przejściowej suchości jamy ustnej.

Mercaptopurine (PSUSA/00001988/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną merkaptopurynę, w tym produktu **Xaluprine**, dopuszczonego do obrotu centralnie, wskazanego do stosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL - włączenia nowego ostrzeżenia dotyczącego pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny, takiej jak wczesna leukopenia i łyśnienie, po normalnych dawkach terapii tiopurynowej. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15. Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415C>T różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wynosi około 10% u osób pochodzących z Azji Wschodniej, 4% u osób pochodzenia latynoskiego, 0,2% u Euro-

pejczyków i brak osób pochodzenia afrykańskiego. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Punkt 4.2 ChPL należy również zaktualizować- dodając ostrzeżenie, że u pacjentów leczonych 6-merkaptopuryną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym kortykosteroidami, występuje większa podatność na zakażenia (wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne, w tym poważne lub nietypowe zakażenia, oraz reaktywacja wirusowa). U tych pacjentów choroby zakaźne i powikłania mogą być cięższe niż u pacjentów niepoddawanych terapii. Przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć wcześniejsze zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca lub narażenie na tego wirusa. Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną, jeśli to konieczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B. Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną w przypadkach, gdy w badaniach serologicznych uzyskano wynik dodatni. U pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę w związku z ALL zgłaszano przypadki neutropenii z klinicznymi objawami posocznicy.

Ponadto w punkcie 4.8 ChPL do zestawienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem merkaptopuryny należy dodać „zakażenia bakteryjne i wirusowe” oraz „zakażenia związane z neutropenią”, jako nowe reakcje niepożądane, z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”.

Nintedanib (PSUSA/00010319/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nintedanib (wskazania dotyczące układu oddechowego), w tym produktu **Ofev**, dopuszczonego do obrotu centralnie, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL:

- uwzględnienia w ostrzeżeniu dotyczącym biegunki, że w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano poważne przypadki biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Ponadto „odwodnienie” należy dodać jako nowe działanie niepożądane z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”;
- aktualizacji obecnego ostrzeżenia dotyczącego perforacji układu pokarmowego w celu poinformowania o częstości występowania tego działa-

nia niepożądanego w badaniu INPULSIS (bardzo mała w obydwu grupach leczenia: 0% w grupie otrzymującej placebo, 0,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (u dwóch pacjentów)) i sprecyzowania, że niektóre przypadki zgłaszano w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu i niektóre z nich były śmiertelne;

- aktualizacji obecnego ostrzeżenia dotyczącego krwawień w celu poinformowania, że w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki krwawień innych niż poważne oraz poważnych krwawień, z których niektóre zakończyły się zgonem.

Nintedanib (PSUSA/00010318/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nintedanib (tylko wskazania onkologiczne), w tym produktu **Vargatef**, dopuszczonego do obrotu centralnie, wskazanego do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka z przerzutami lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL - dodania do obecnego ostrzeżenia dotyczącego biegunki informacji, że w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano poważne przypadki biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. W razie wystąpienia odwodnienia może być konieczne przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia. Ponadto obecne ostrzeżenie w punkcie 4.4 ChPL dotyczące krwawienia należy zaktualizować, by poinformować, że w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki krwawień innych niż poważne oraz poważnych, z których niektóre zakończyły się zgonem (najczęściej obserwowanymi przypadkami krwawienia w okresie po wprowadzeniu do obrotu były przypadki krwawień w obrębie układu oddechowego, pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego), oraz w celu zawarcia wytycznych dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy o konieczności rozważenia zmniejszenia dawki, przerwania lub zaprzestania leczenia.

Nivolumab (PSUSA/00010379/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Opdivo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nivolumab, wskazanego w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego, klasycznego

chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi oraz raka urotelialnego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - dodania ostrzeżenia o zgłaszanych po dopuszczeniu do obrotu przypadkach Zespołu Vogta-Koyanagiego-Harady (zespół naczyńiówkowo-oponowy, ang. *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome* – VKHS). Zespół VKHS został również dodany do listy działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Olaparib (PSUSA/00010322/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lynparza**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną olaparyb, wskazanego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z płatnowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i /lub somatyczną).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania nowych działań niepożądanych: tj.: wysypki (w tym wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka złuszcząca i uogólniony rumień) z częstością występowania określoną jako „często” oraz reak-

cji nadwrażliwości (w tym nadwrażliwość na lek) i zapalenia skóry (w tym alergiczne zapalenie skóry i złuszczące zapalenie skóry) z częstością występowania określoną jako „rzadko”.

Plerixafor (PSUSA/00002451/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mozobil**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pleryksafor, stosowanego w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - dodania ostrzeżenia o zgłaszanych po dopuszczeniu do obrotu przypadkach splenomegalii i/lub pęknięcia śledziony przy podawaniu preparatu Mozobil w połączeniu z czynnikiem wzrostu G-CSF. Powyższe działania niepożądane zostały również dodane do listy działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Ponatinib (PSUSA/00010128/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Iclusig**, dopuszczonego do obrotu centralnie,

Tabela 2. Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji preparatem Ponatinib (Iclusig)

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l albo liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /lL	Pierwsze wystąpienie: • Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie tej samej dawki po powrocie do ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i liczby płytek ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	Ponowne wystąpienie przy dawce 45 mg: • Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i liczby płytek ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	Ponowne wystąpienie przy dawce 30mg: • Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i liczby płytek ≥ 75 x 10 ⁹ /l

*ANC = całkowita liczba neutrofilii

Tabela 3 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy/amylazy Panatinib (Iclusig)

Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy	Kontynuować leczenie produktem Iclusig w tej samej dawce.
Tylko bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy stopnia 3. lub 4. (> 2,0 x IGGN*)	Wystąpienie przy dawce 45 mg: • Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do ≤ stopnia 1. (< 1,5 x IGGN) Wystąpienie przy dawce 30 mg: • Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do ≤ stopnia 1. (< 1,5 x IGGN) Wystąpienie przy dawce 15 mg: • Rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 3.	Wystąpienie przy dawce 45 mg: • Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do ≤ stopnia 2. Wystąpienie przy dawce 30 mg: • Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do ≤ stopnia 2. Wystąpienie przy dawce 15 mg: • Rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 4.	Przerwać leczenie produktem Iclusig

*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej instytucji

zawierającego jako substancję czynną ponatynib, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oraz z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL - zaktualizowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki w przypadku mielosupresji (neutropenii i małopłytkowości, które nie są związane z białaczką), jak również w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki (Tabela 2, 3).

Radium (223Ra) dichloride (PSUSA/00010132/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xofigo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dichlorek radu Ra-223, wskazanego do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL - dodania ostrzeżenia dotyczącego ryzyka odwodnienia. Produkt leczniczy Xofigo zwiększa występowanie biegunki, nudności i wymiotów co może prowadzić do odwodnienia. Doustne przyjmowanie płynów oraz stan nawodnienia pacjenta powinny być ściśle monitorowane. Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności zasięgnięcia pomocy medycznej w przypadku wystąpienia ciężkich lub długotrwałych biegunek, nudności, wymiotów. Pacjenci, u których występują objawy odwodnienia lub hipowolemii powinni natychmiast zostać poddani leczeniu.

Trametinib (PSUSA/10262/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mekinist**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną trametynib, wskazanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem w leczeniu dorosłych pacjentów 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 4.8 ChPL - dodania reakcji nadwrażliwości na światło jako nowego działania niepożądanego w leczeniu skojarzonym trametynibem z dabrafenibem z częstością występowania określoną jako „często”.

Umeclidinium bromide (PSUSA/00010263/201610)

Powyższe procedury dotyczyły produktu leczniczego **Incruse**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bromek umeklidyniowy, wskazanego do podtrzymującego leczenia

rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania działania niepożądanego „zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego” w punkcie „zaburzenia oka”, według klasyfikacji układów i narządów, z nieznaną częstością występowania.

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

Baclofen (PSUSA/00000294/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną baklofen (postacie do podawania doustnego). W postaci doustnej baklofen jest stosowany w celu zmniejszenia napięcia mięśniowego po urazach i w chorobach rdzenia kręgowego (takich jak guzy rdzenia kręgowego, jamistość rdzenia, choroby neuronów ruchowych, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), w przebiegu stwardnienia rozsianego, udarów naczyniowych mózgu, porażenia mózgowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz po urazach głowy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL:

- dodania ostrzeżenia, że u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek przyjmujących baklofen doustnie w dawkach powyżej 5 mg na dobę obserwowano neurologiczne przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania, w tym objawy kliniczne

toksycznej encefalopatii (np. splątanie, dezorientację, senność i obniżony poziom świadomości). Pacjentów z osłabioną czynnością nerek należy uważnie obserwować w celu natychmiastowego rozpoznania objawów toksyczności;

- dodania „rabdomiolizy” jako możliwej konsekwencji nagłego odstawienia baklofenu jak również jego przedawkowania.
- dodania do działań niepożądanych „zespołu bezdechu sennego” w kategorii „zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością „częstość nieznana” wraz z objaśnieniem, że obserwowano przypadki zespołu ośrodkowego bezdechu sennego występującego w związku z podawaniem baklofenu w dużych dawkach (≥ 100 mg) u pacjentów uzależnionych od alkoholu”.

Carbidopa/levodopa (PSUSA/00000548/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną karbidopę z lewodopą (z wyjątkiem produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej), leków stosowanych w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - dodania do działań niepożądanych „zespołu dysregulacji dopaminergicznej” (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) z nieznaną częstością występowania. W punkcie 4.8 należy również dodać wyjaśnienia dotyczące DDS tj. informacji, że DDS jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy. Ponadto w punkcie 4.4 należy dodać zalecenia o zachowaniu odpowiednich środków ostrożności i konieczności ostrzegania pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS przed rozpoczęciem leczenia.

Domperidone (PSUSA/00001158/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną domperidon, stosowanych w celu łagodzenia objawów nudności i wymiotów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3 (Przeciwwskazania), 4.4 i 4.5 ChPL - dodania informacji o stosowaniu domperidonu wraz z apomorfina. Domperidon nie może być podawany jednocześnie z lekami wydłużającymi odstępn QT, w tym apomorfina,

chyba że korzyść z jednoczesnego stosowania z apomorfina przewyższają ryzyko i tylko wtedy, gdy są ściśle przestrzegane zalecane środki ostrożności przy jednoczesnym podaniu, zamieszczone w ChPL dla apomorfiny. Zalecenie to ma na celu umożliwienie bezpiecznego stosowania domperidonu wraz z apomorfina w populacji pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona.

Felbamate (PSUSA/00010155/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną felbamat, który jest stosowany jako lek przeciwpadaczkowy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) ChPL - dodania informacji o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym podczas terapii felbamatem i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia.

Kobiety mogące zajść w ciążę powinny zasięgnąć porady specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, należy przeanalizować potrzebę leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do przełomowych napadów drgawek, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i płodu.

Leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego jeżeli jest to tylko możliwe, należy stosować monoterapię stosując najmniejszą możliwą dawkę terapeutyczną leku.

Bezpieczeństwo stosowania felbamaty u kobiet w ciąży nie zostało jeszcze w pełni ustalone. Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów i królików, nie wykazały wpływu felbamaty na płodność lub jego szkodliwego wpływu na płód, wiadomo jednak, że przenika on przez barierę łożyskową. Ze względu na to, że badania dotyczące reprodukcji zwierzęcej nie zawsze przewidują reakcję u ludzi oraz możliwość wystąpienia supresji szpiku kostnego i hepatotoksyczności, nie należy stosować felbamaty u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji i u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Ponadto ze względu na potencjalne ryzyko indukowanej felbamatem hepatotoksyczności i supresji szpiku kostnego u dzieci przyjmujących mleko kobiece, nie należy podawać felbamaty matkom karmiącym piersią.

Isotretinoin (PSUSA/00010488/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną izotretynoinę (dotyczy tylko postaci doustnych), wskazanych do leczenia ciężkich postaci trądziku (trądzik guzkowy, skupiony lub trądzik z ryzykiem powstania trwałych blizn) opornych na prawidłowo przeprowadzone standardowe leczenie lekami przeciwbakteryjnymi działającymi ogólnie oraz lekami stosowanymi miejscowo.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania do działań niepożądanych dysfunkcji seksualnych, w tym zaburzeń erekcji i zmniejszenia libido z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Lenograstim (PSUSA/00001839/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lenograstym, który jest ludzkim czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów, wskazanych w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i jej powikłań oraz mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania nowego działania niepożądanego „zapalenia kłębuszków nerkowych” z częstością występowania określoną jako „nieznana”. Dodatkowo należy w punkcie 4.4 ChPL dodać ostrzeżenie o ryzyku zapalenia kłębuszków nerkowych, wraz z zaleceniem wykonania badania moczu w ramach oceny lekarskiej. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub mocz zabarwiony na brązowo lub rzadsze niż zazwyczaj oddawanie moczu, należy niezwłocznie wezwać lekarza/skontaktować się z lekarzem. Ponadto punkt 4.8 należy zaktualizować poprzez dodanie bólu mięśniowo-szkieletowego, w tym artralgi, bólu mięśni i bólu kończyn (jako dodatkowych działań niepożądanych do już wymienionych bólu kości i bólu pleców) z częstością występowania określoną jako „bardzo często”.

Letrozole (PSUSA/00001842/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną letrozol, który jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy (inhibitorem biosyntezy estrogenu) i środkiem przeciwnowotworowym. Letrozol jest wskazany w leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, - dodania do działań niepożądanych hiperbilirubinemii i żółtaczki w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” z częstością „niezbyt często” oraz bólu w klatce piersiowej w kategorii klasyfikacji układów i narządów

(SOC) „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” z częstością „często”. Ponadto częstość działań niepożądanych zapalenie stawów i kołatania serca należy zmienić z „niezbyt często” na „często”.

Magnesium hydroxide (PSUSA/00001926/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną wodorotlenek magnezu. W odpowiednich dawkach wodorotlenek magnezu neutralizuje kwas żołądkowy. Natomiast w większych dawkach działa w jelicie jak środek przeczyszczający o działaniu osmotycznym, który poprzez tworzenie roztworów hipertonicznych zwiększa motorykę jelit, a także jelitowe wydzielanie wody i soli mineralnych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu:

- 4.4 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia hipermagnezemii u dzieci, szczególnie jeśli występują u nich zaburzenia czynności nerek lub odwodnienie;
- 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z salicylanami. Alkaliczacja moczu występująca podczas stosowania wodorotlenku magnezu powoduje zwiększenie wydalania salicylanów;
- 4.8 ChPL w celu dodania nowych działań niepożądanych: bólu brzucha z częstością występowania określoną jako „nieznana” i hipermagnezemii z częstością występowania określoną jako „rzadko”.

Rabeprazole (PSUSA/00002601/201610)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną rabeprazol, stosowany w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy, czynnej choroby wrzodowej żołądka o łagodnym nasileniu, objawowym leczeniu choroby refluksowej przełyku z nadżerkami lub wrzodami, długotrwałym leczeniu choroby refluksowej przełyku, leczeniu objawowym umiarkowanej do bardzo ciężkiej choroby refluksowej przełyku, zespołu Zollingera i Ellisona, eradykacji *H. pylori* w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania do działań niepożądanych mikroskopowego zapalenia jelita grubego (prowadzącego do biegunki) w kategorii „zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów z nieznaną częstością występowania.

Tixocortol, chlorhexidine gluconate / tixocortol pivalate (PSUSA/00010333/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tykso-

kortol lub glukonian chloroheksydyny z piwalanem tyksokortolu. Tyksokortol jest przeciwzapalnym kortykosteroidem do stosowania miejscowego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 1 i 3 ulotki dla pacjenta, i jej celem jest bardziej przystępne przekazanie informacji dotyczących prawidłowej drogi podania tyksokortolu lub glukonianu chloroheksydyny z piwalanem tyksokortolu do stosowania donosowego. Produkty te są przeznaczone wyłącznie do stosowania donosowego (nie rozpylać do oczu ani do jamy ustnej). Zalecenie to jest wynikiem zgłaszanych przypadków zastosowania niewłaściwej drogi podania leku, w tym trzech przypadków w okresie sprawozdawczym dla powyższej procedury, z czego dwa dotyczyły dzieci. W tych przypadkach rodzice podawali krople do nosa zawierające tyksokortol lub glukonian chloroheksydyny z piwalanem tyksokortolu do niewłaściwego miejsca podania (oczu lub gardła).

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

Atorvastatin (DE/H/PSUR/0048/001 + DE/H/PSUR/0048/002 + DE/H/PSUR/0017/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną atorwastatinę (wskazania dla pacjentów pediatrycznych i dorosłych) oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01.11.2005 do 31.10.2014.r. Atorwastatin jest stosowana w leczeniu hipercholesterolemii i w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Zgłaszane zdarzenia niepożądane w okresie sprawozdawczym danej procedury były zasadniczo zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa atorwastatyny. W tym okresie i wkrótce po dacie zakończenia zbierania danych (ang. *Data Lock Point* – DLP) do informacji o produkcie i podstawowych danych podmiotu odpowiedzialnego o produkcie leczniczym (ang. *Company Core Data Sheet* - CCDS) dodano następujące działania niepożądane: interakcje typu lek – lek, hiperglikemia, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie mięśnia sercowego i martwiczą chorobę mięśni o podłożu autoimmunologicznym (ang. *immune-mediated necrotising myopathy* - IMNM).

W świetle informacji zawartych w przeanalizowanych PSUR, można przyjąć, że nie istnieją nowe istotne ustalenia mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa atorwastatyny (wskazania dla pacjentów

pediatrycznych i dorosłych), a ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania objętych procedurą produktów leczniczych pozostaje korzystny.

Następujące działania niepożądane powinny być ściśle monitorowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów zawierających atorwastatinę (wskazania dla pacjentów pediatrycznych i dorosłych):

- działania niepożądane zgłaszane u pacjentów pediatrycznych
- rabdomioliza i potencjalne zdarzenia związane z rabdomiolizą
- hiperglikemia
- zaburzenia rytmu serca
- śródmiąższowa choroba płuc / zdarzenia związane z zapaleniem płuc
- zdarzenia autoimmunologiczne
- niewydolność wątroby / zdarzenia związane z niewydolnością wątroby
- udar krwotoczny
- liszajowate wykwyty polekowe

Etomidate (DE/H/PSUR/0025/002)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną etomidat oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01.10.2009 do 30.09.2012.r. Etomidat jest stosowany jako krótko działający dożylny środek znieczulający, w szczególności do wywoływania znieczulenia neuroleptycznego lub znieczulenia ogólnego.

Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, które pojawiły się podczas okresu sprawozdawczego potwierdzają korzystną ocenę etomidatu w zatwierdzonych wskazaniach.

Jednakże, zauważono znaczną rozbieżność pomiędzy podstawowymi danymi podmiotu odpowiedzialnego o referencyjnym produkcie leczniczym (ang. *Company Core Data Sheet* - CCDS), a niemiecką ChPL. W punkcie 4.2 obecnej niemieckiej ChPL podaje się zalecenie dawkowania w leczeniu stanów padaczkowych lub serii napadów padaczkowych. Jednakże w punkcie 4.1 ChPL nie ma żadnego zatwierzonego dla etomidatu wskazania odnośnie leczenia stanów padaczkowych. Podmiot odpowiedzialny dla produktu referencyjnego zauważył również, że takiego typu zalecenia dotyczące dawkowania nie są zawarte w CCDS. W związku z powyższym wszystkie podmioty odpowiedzialne muszą usunąć zalecenia doty-

czące dawki leku dla nie zatwierdzonego wskazania w niemieckiej ChPL.

W 2009 r. podmiot odpowiedzialny przedłożył skumulowany przegląd dotyczący przypadków wstrząsów septycznych zgłaszanych przy stosowaniu etomidatu. Dane literaturowe dostępne w danym okresie były niejednoznaczne, a badania przeważnie niewystarczające, dlatego nie można było wyciągnąć konkretnych wniosków dotyczących tego, czy śmierć lub istotne zmiany klinicznie w wynikach badań pacjentów były powodowane hamowaniem steroidogenezy podczas stosowania etomidatu. Podczas okresu sprawozdawczego podmiot odpowiedzialny zidentyfikował w danych literaturowych trzy przypadki supresji nadnerczy, jednakże w raportach brakuje wystarczających informacji, aby możliwa była szczegółowa ocena tych przypadków. W następnym PSUR podmiot odpowiedzialny jest proszony o przedstawienie skumulowanego przeglądu wszystkich opublikowanych badań i raportów (dostępnych do kolejnego DLP tj. 30.09.2017 r.), dotyczących sytuacji zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu związanych ze stosowaniem etomidatu i niewydolnością / supresją nadnerczy, w szczególności, ale nie wyłącznie u pacjentów w stanie krytycznym, w tym posocznicy i ciężkich urazów.

W ramach powyższej procedury podmiot odpowiedzialny omówił również tematy związane z bezpieczeństwem odnośnie migotania komór i niedociśnienia tętniczego. W okresie sprawozdawczym nie można było uzyskać żadnych istotnych nowych informacji dotyczących tych tematów. Zaleca się dalsze monitorowanie poprzez rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W świetle informacji zawartych w przeanalizowanych PSUR, można przyjąć, że nie istnieją nowe istotne ustalenia mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa etomidatu, a ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania objętych procedurą produktów leczniczych pozostaje korzystny.

Remifentanil (DE/H/PSUR/0010/002)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną remifentanil oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01.06.2006 do 31.05.2011 r. Remifentanil jest stosowany jako lek przeciwbólowy do stosowania podczas wprowadzania i/lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego oraz do leczenia bólu w okresie bezpośrednio po operacji u chorych znajdujących się pod ścisłą opieką medyczną przed

zastosowaniem długo działających leków przeciwbólowych. Stosowany jest również w celu zapewnienia znieczulenia i sedacji u osób mechanicznie wentylowanych.

W świetle informacji zawartych w przeanalizowanych PSUR, można przyjąć, że nie istnieją nowe istotne ustalenia mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa remifentanilu (w zatwierdzonych wskazaniach), a ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania objętych procedurą produktów leczniczych pozostaje korzystny.

W ramach kolejnego PSUR podmiot odpowiedzialny proszony jest o ściśle monitorowanie następujących kwestii dotyczących bezpieczeństwa i przedstawienie skumulowanego przeglądu (z raportów dotyczących sytuacji po wprowadzeniu do obrotu, badań klinicznych i nieinterwencyjnych oraz literatury) zgłoszonych przypadków:

- arytmii
- zaburzeń wątroby / nieprawidłowych zaburzeń wątroby i dróg żółciowych
- kaszlu
- przeczulicy na ból
- niedrożności porażennej / niedrożności
- wpływu remifentanilu na odstępy QT

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referal_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.

Julia Włosowska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Informacja dotycząca zalecenia ograniczenia stosowania produktu leczniczego Zinbryta stosowanego do leczenia stwardnienia rozsianego

Information Concerning Restriction The Use Of Multiple Sclerosis Medicinal Product Zinbryta

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: zinbryta, daklizumab, stwardnienie rozsiane, uszkodzenie wątroby

Streszczenie: w związku z trwającym przeglądem dotyczącym produktu leczniczego Zinbryta odnośnie jego wpływu na wątrobę, tymczasowo zostało ograniczone jego stosowanie. Dodatkowo konieczne jest kontynuowanie monitorowania funkcji wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Zinbryta.

Key words: zinbryta, daclizumab, multiple sclerosis, liver injury

Summary: in connection with ongoing review for medicinal products Zinbryta concerning liver safety, the use of it has provisionally restricted. Additionally it is necessary to continue monitoring the liver function during treatment with medicinal product Zinbrytra.

Poniższe ograniczenia są środkami tymczasowymi, podczas gdy przegląd danych dotyczących wpływu leku na bezpieczeństwo wątroby trwa.

Europejska Agencja Leków (The European Medicines Agency, EMA) tymczasowo ogranicza stosowanie leku Zinbryta stosowanego do leczenia stwardnienia rozsianego do pacjentów z bardzo aktywną rzutowo-nawrotową postacią choroby, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na inne leczenie oraz do pacjentów z szybko rozwijającą się, nawracającą postacią choroby, którzy nie mogą być leczeni innymi lekami.

Ponadto produktu leczniczego Zinbryta nie należy podawać pacjentom z uszkodzeniem wątroby.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Zinbryta nie jest zalecane dla pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi innymi niż stwardnienie rozsiane i należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Zinbryta razem z innymi lekami, które mogą spowodować uszkodzenie wątroby. Lekarze powinni kontynuować monitorowanie funkcji wątroby u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zinbryta oraz bliżej obserwować pacjentów odnośnie objawów uszkodzenia wątroby.

Powyższe, tymczasowe zalecenia wydał Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk As-

essment Committee - PRAC) - odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, jako środek ostrożności, w celu zagwarantowania, że produkt leczniczy Zinbryta będzie w dalszym ciągu wykorzystywany w bezpieczny sposób, podczas gdy przegląd danych dotyczących wpływu leku na bezpieczeństwo wątroby trwa.

Przegląd danych dotyczący stosowania produktu leczniczego Zinbryta rozpoczął się na wniosek Komisji Europejskiej, zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Przegląd jest przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi. Podczas przeglądu PRAC przygotował zestaw tymczasowych zaleceń w celu ochrony zdrowia publicznego. Zalecenia PRAC zostały przekazane do Komisji Europejskiej, która w dniu 14 lipca 2017 r. wydała tymczasową, prawnie wiążącą decyzję obowiążującą we wszystkich krajach UE.

Po zakończeniu przeglądu PRAC wyda dalsze zalecenia, które zostaną przekazane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), który jest odpowiedzialny za kwe-

stie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjmie ostateczną opinię.

Opinia Komitetu CHMP jest przekazywana do Komisji Europejskiej w celu wydania prawnie wiążącej decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

Produkt leczniczy Zinbryta został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w lipcu 2016 r. na podstawie procedury scentralizowanej. Stosowany jest w leczeniu osób dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Stwardnienie rozsiane jest chorobą, w której stan zapalny uszkadza osłonę ochronną wokół komórek nerwowych (otoczkę mielinową) w mózgu i rdzeniu kręgowym. Postać rzutowo-remisyjna oznacza, że u pacjentów okresowo nasilają się objawy.

Produkt leczniczy Zinbryta zawiera substancję czynną daklizumab, przeciwciało monoklonalne, który wiąże się z limfocytami T. Limfocyty T należą do układu odpornościowego organizmu i są aktywowane przez białko interleukinę-2.

Substancja czynna daklizumab wiążąc się z limfocytami T blokuje interleukinę-2. W ten sposób uniemożliwia limfocytom T uszkodzenie komórek nerwowych.

Produkt leczniczy Zinbryta dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach lub wstrzykiwaczach półautomatycznych napełnionych. Wstrzykiwany jest pod skórę raz w miesiącu.

Przegląd danych dotyczących produktu leczniczego Zinbryta rozpoczął się w związku ze śmiercią z powodu uszkodzenia wątroby (piorunującej niewydolności wątroby) u pacjenta, który przyjmował produkt leczniczy Zinbryta podczas trwającego badania obserwacyjnego, oraz z powodu czterech innych przypadków poważnego uszkodzenia wątroby.

Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas przyjmowania leku Zinbryta było już znane w momencie jego dopuszczenia do obrotu w lipcu 2016 r. Zostały wtedy podjęte odpowiednie działania w celu zarządzania ryzykiem takie jak monitorowanie funkcji wątroby i dostarczanie materiałów edukacyjnych dla fachowych pracowników opieki medycznej oraz dla pacjentów narażonych na ryzyko uszkodzenia wątroby. Fachowi pracownicy opieki medycznej zostali poinformowani na piśmie o środkach tymczasowych, których należy przestrzegać.

Po zakończeniu przeglądu EMA będzie dalej przekazywać i dostarczać zaktualizowane wskazówki dla pacjentów i fachowych pracowników opieki medycznej.

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

Informacje dla pacjentów

Przeprowadzony został przegląd bezpieczeństwa produktu leczniczego Zinbryta stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Jako środek ostrożności, podczas trwającego przeglądu zostały wprowadzone zmiany dotyczące sposobu stosowania produktu leczniczego Zinbryta:

1. Stosowanie produktu leczniczego Zinbryta zostało ograniczone do pacjentów z bardzo aktywną rzutowo-nawrotową postacią choroby, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na inne leczenie oraz pacjentów z szybko rozwijającą się nawracającą postacią choroby, którzy nie mogą być leczeni innymi lekami.
2. Produkt leczniczy Zinbryta nie może być stosowany u pacjentów, u których występuję już uszkodzenie wątroby.
3. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Zinbryta pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których występuję dodatkowo inne choroby autoimmunologiczne.
4. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zinbryta, lekarz powinien ocenić, czy należy kontynuować leczenie czy przejść na leczenie alternatywne.
5. Lekarz powinien monitorować czynność wątroby co najmniej raz w miesiącu, a także sprawdzić czy występuję objawy uszkodzenia wątroby. W przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby, lekarz skieruje pacjenta do lekarza hepatologa.
6. Podczas leczenia produktem leczniczym Zinbryta należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli pojawią się wszelkie objawy związane z problemami z wątrobą, takie jak niewyjaśnione nudności (uczucie mdłości), wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, utrata apetytu, żółknięcie skóry i oczu oraz ciemny moczu.
7. Przed rozpoczęciem przyjmowania innych leków pacjent powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty; dotyczy to również leków otrzymywanych bez recepty i produktów roślinnych.
8. Nie należy przerywać leczenia przed rozmową z lekarzem. Jeżeli pacjent ma pytania lub wątpliwości podczas stosowania produktu leczniczego Zinbryta powinien porozmawiać ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

9. Po zakończeniu przeglądu danych dotyczących produktu leczniczego Zinbryta zostaną przekazane dalsze informacje.

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej

1. Przegląd bezpieczeństwa danych dotyczących produktu leczniczego Zinbryta przeprowadzony został w związku ze śmiercią na skutek piorunującej niewydolności wątroby pacjenta, który był leczony produktem leczniczym Zinbryta podczas badania obserwacyjnego, a także w związku z czterema przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby.
2. Przypadki uszkodzenia wątroby podczas stosowania produktu leczniczego Zinbryta wystąpiły wcześniej po rozpoczęciu leczenia, po powtórzeniu leczenia i kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.
3. Jako środek ostrożności i podczas trwającego przedmiotowego przeglądu bezpieczeństwa danych, stosowanie produktu leczniczego Zinbryta zostało ograniczone do pacjentów z bardzo aktywną rzutowo-nawrotową postacią choroby, pomimo przeprowadzenia pełnego i odpowiedniego leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby (Disease Modifying Therapy - DMT) oraz pacjentów z szybko rozwijającą się, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, których nie można leczyć innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.
4. Ponadto produkt leczniczy Zinbryta jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną chorobą wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby.
5. Fachowi pracownicy opieki medycznej powinni szybko zbadać pacjentów, którzy obecnie przyjmują produkt leczniczy Zinbryta w celu oceny, czy lek ten nadal jest dla nich odpowiedni.
6. Rozpoczęcie leczenia nie jest zalecane u pacjentów z równocześnie występującymi chorobami autoimmunologicznymi innymi niż stwardnienie rozsiane i u pacjentów z poziomem transaminaz w surowicy (ALT lub AST), który jest co najmniej dwukrotnie wyższy niż granica normy (≥ 2 razy większa niż norma).
7. Zaleca się zachowanie ostrożności przed podaniem produktu leczniczego Zinbryta w połączeniu z produktami leczniczymi o znanym potencjale hepatotoksycznym, dotyczy to również leków bez recepty i produktów roślinnych.

8. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zinbryta należy zmierzyć w surowicy poziomy transaminaz (ALT i AST) oraz bilirubiny. Poziomy transaminaz i bilirubiny powinny być monitorowane co najmniej raz w miesiącu i częściej, jeżeli jest takie wskazanie klinicznie podczas leczenia i przez okres do 4 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

9. Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwym, potencjalnym ryzyku wystąpienia poważnych problemów z wątrobą oraz sposobach rozpoznania ich.
10. Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Zinbryta powinni być również monitorowani pod kątem występowania oznak i objawów uszkodzenia wątroby. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących uszkodzenie wątroby, pacjent powinien zostać niezwłocznie skierowany do lekarza hepatologa.
11. Jeżeli nie została osiągnięta odpowiednia odpowiedź terapeutyczna, należy ocenić zasadność kontynuacji terapii
12. Dalsze szczegóły dotyczące powziętych środków tymczasowych zostaną dostarczone na piśmie do fachowych pracowników opieki medycznej a druki informacyjne dla produktu leczniczego Zinbryta zostały odpowiednio aktualizowane.
13. Dalsze informacje zostaną dostarczone po zakończeniu przeglądu.

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zinbryta_20/Under_evaluation/WC500230924.pdf
2. <http://www.urpl.gov.pl/informacja-z-dnia-23062017-r-w-sprawie-oceny-produktu-leczniczego-zinbryta-stosowanego-w-leczeniu-0>

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

Informacja dotycząca produktów leczniczych do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem, zawierających laktozę

Information concerning methylprednisolone injections containing lactose

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: metyloprednizolon, laktoza, alergia na białka mleka krowiego

Streszczenie: w związku z przeglądem dotyczącym produktów leczniczych do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem zawierających laktozę, zostało zalecone zastąpienie ich produktami leczniczymi bez laktozy. Produkty lecznicze do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem zawierające laktozę (cukier mleczny), mogą zawierać ślady białek mleka krowiego i dlatego nie mogą być stosowane u pacjentów ze stwierdzoną lub z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego.

Key words: methylprednisolone, lactose, allergy to cow's milk proteins

Summary: in connection with the review for methylprednisolone injections containing lactose it is recommended to replace them with lactose-free formulations. Methylprednisolone injections containing lactose may contain traces of cow's milk proteins and therefore must not be used in patients with a known or suspected allergy to the proteins in cow's milk.

Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) potwierdza, że produktów leczniczych do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem zawierających laktozę nie należy podawać pacjentom uczulonym na białka mleka krowiego.

Produkty lecznicze do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem zawierające laktozę zostaną zastąpione produktami bez laktozy.

W dniu 1 grudnia 2016 r. na wniosek Chorwacji na podstawie art. 31 Dyrektywy 2001/83 / WE został wszczęty przegląd danych dotyczący produktów leczniczych do wstrzykiwań, z substancją czynną metyloprednizolonem, które zawierają laktozę z mleka krowiego stosowanych w przypadku ostrej reakcji alergicznej.

Przegląd został po raz pierwszy przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) - który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zestaw zaleceń.

Zalecenia PRAC zostały następnie przesłane do CMDh, który przyjął stanowisko PRAC.

CMDh jest organem reprezentującym państwa członkowskie UE, a także Islandię, Liechtenstein i Nor-

wegię. Jest odpowiedzialny za zapewnienie zharmonizowanych norm bezpieczeństwa dla produktów leczniczych zarejestrowanych na podstawie narodowej procedury w całej UE.

CMDh poparł zalecenia PRAC, dotyczące informacji, że produkty lecznicze stosowane do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem, które zawierają laktozę (cukier mleczny), mogą zawierać ślady białek mleka krowiego i dlatego nie mogą być stosowane u pacjentów ze stwierdzoną lub z podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego.

CMDh potwierdził ponadto, że leczenie pacjentów produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną metyloprednizolon w kierunku reakcji alergicznej powinno zostać przerwane, jeśli objawy alergii pogarszają się lub pojawiają się nowe.

Ponieważ CMDh przyjęła stanowisko w drodze konsensusu, środki zalecane przez PRAC będą bezpośrednio wdrożone przez państwa członkowskie, w których produkty lecznicze zawierające substancję czynną metyloprednizolon są dopuszczone do obrotu, zgodnie z uzgodnionym harmonogramem.

Produkty lecznicze, których dotyczył przegląd stosowane są do wstrzykiwań i zawierają kortykosteroid metyloprednizolon (kortykosteroidy są produktami leczniczymi przeciwzapalnymi stosowanymi do kontroli układu odpornościowego, gdy jest nadaktywny, jak w przypadku alergii). Powyższe produkty lecz-

nicze stosowane są w leczeniu objawów poważnych reakcji alergicznych i innych stanów zapalnych. Przegląd w szczególności obejmował produkty lecznicze stosowane w postaci wstrzykiwań zawierające laktozę (cukier mleczny) z mleka krowiego, a zatem mogące zawierać ślady białek mleka krowiego.

Produkty lecznicze zawierające metyloprednizolon zostały dopuszczone do obrotu w UE na podstawie procedury narodowej oraz procedur europejskich w postaci do stosowania do wstrzykiwań dożylnie lub domięśniowo i są dostępne od wielu lat w UE pod różnymi nazwami w tym Solu-Medrol.

Przegląd tych leków został przeprowadzony w wyniku ciężkich reakcji alergicznych, takich jak skurcz oskrzeli (nadmierne skurcze mięśni dróg oddechowych powodujące trudności w oddychaniu) i anafilaksja (nagła poważna reakcja alergiczna) spowodowanych stosowaniem tych produktów leczniczych u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego. W przeglądzie stwierdzono, że produkty lecznicze stosowane do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierające laktozę pochodzącą z mleka krowiego mogą zawierać ślady białek mleka krowiego, które mogą wywoływać reakcje uczuleniowe.

Jest to szczególnie ważne u pacjentów poddanych już leczeniu przeciwalergicznemu, ponieważ są oni bardziej podatni na nowe reakcje alergiczne. W takim przypadku może być trudne do określenia, czy objawy pacjenta są spowodowane nową reakcją alergiczną wywołaną przez metyloprednizolon zawarty w produktach leczniczych zawierających laktozę, czy w wyniku pogorszenia stanu pierwotnego. Może to prowadzić do podawania dodatkowych dawek leku, które mogą pogarszać stan pacjenta.

CMDh zgodził się z wnioskiem PRAC, że nie ma poziomu białka mleka krowiego, który może być uważany za bezpieczny w przypadku tych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu poważnych reakcji alergicznych. Biorąc pod uwagę, że metyloprednizolon jest stosowany w leczeniu poważnych reakcji alergicznych w sytuacji awaryjnej, gdzie nie zawsze wszystkie dane dotyczące alergii pacjenta są znane, CMDh potwierdził, że najbardziej skutecznym sposobem minimalizacji ryzyka jest usunięcie białka mleka krowiego z tych produktów leczniczych.

Firmy zostały poproszone o dostarczenie danych umożliwiających wymianę preparatów zawierających laktozę z mleka krowiego. Dane te należy dostarczyć do połowy 2019 r.

W międzyczasie druki informacyjne zostaną zaktualizowane w celu podania informacji, że produktów

leczniczych do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem, które zawierają laktozę nie należy podawać pacjentom uczulonym na białka mleka krowiego.

Ponadto, fiolka i opakowanie tych leków będzie wyraźnie oznaczone ostrzeżeniem przed użyciem przez pacjentów z alergią na mleko krowie.

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

Informacje dla pacjentów:

1. Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie lub podejrzewa się uczulenie na białka zawarte w mleku krowim, nie można stosować produktów leczniczych do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem zawierających laktozę, ponieważ produkty te mogą zawierać ślady białek mleka krowiego, które mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów uczulonych na białko mleka krowiego.
2. Jeśli pacjent jest leczony w wyniku reakcji alergicznej produktami leczniczymi z substancją czynną metyloprednizolonem, a objawy pogarszają się, lekarz powinien przerwać leczenie.
3. Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białka mleka krowiego i będzie potrzebował metyloprednizolonu, lekarz będzie używał produktów leczniczych zawierających substancję czynną metyloprednizolon, które nie zawierają laktozy lub zastosuje leczenie alternatywne.
4. Alergia na białka mleka krowiego dotyka niewielki procent populacji (do 3 osób na 100) i różni się od nietolerancji laktozy, która polega na tym, że organizm nie może łatwo strawić laktozy.
5. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta stwierdzono lub podejrzewa się, występowanie uczulenia na białka mleka krowiego.
6. W razie pytań lub wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej:

1. Produkty lecznicze stosowane do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem zawierające laktozę pochodzenia bydłowego są przeciwwskazane u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się uczulenie na białka mleka krowiego.
2. Laktoza pochodzenia bydłowego jest używana jako substancja pomocnicza w niektórych produktach

lecniczych stosowanych do wstrzykiwań z substancją czynną metyloprednizolonem. Produkty te mogą również zawierać śladowe ilości białek mleka, które mogą powodować reakcję alergiczną u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego.

3. Ciężkie reakcje alergiczne, w tym skurcz oskrzeli i anafilaksję stwierdzono u pacjentów, którzy mają alergię na białka mleka krowiego i którzy byli leczeni z powodu ostrych stanów alergicznych za pomocą tych produktów leczniczych.
4. Pacjenci leczeni z powodu reakcji alergicznej produktami leczniczymi stosowanymi do wstrzykiwań z metyloprednizolonem, zawierającymi laktozę powinni przestać być leczeni tymi produktami leczniczymi, jeśli ich objawy pogarszają się lub pojawiają się nowe, ponieważ mogą to być objawy reakcji alergicznej na białka mleka krowiego.
5. Alergia na białka mleka krowiego dotyka niewielki procent populacji (do 3 osób na 100) i nie powinna być mylona z nietolerancją laktozy, która jest odrębnym stanem.
6. U pacjentów z alergią na białko mleka krowiego, którzy wymagają podania produktów leczniczych z substancją czynną metyloprednizolonem, należy rozważyć stosowanie produktów leczniczych z substancją czynną metyloprednizolonem, które nie zawierają laktozy albo zastosować alternatywne metody leczenia.
7. Firmy zostały poproszone o podjęcie kroków do 2019 roku w celu zastąpienia obecnych produktów

lecniczych z substancją czynną metyloprednizolonem zawierających laktozę preparatami wolnymi od laktozy.

Powyższe zalecenia opierają się na analizach spontanicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych oraz na przeglądzie publikowanych materiałów. Większość przypadków reakcji alergicznych wystąpiła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. W niektórych z opisywanych przypadków niepożądane reakcje były błędnie interpretowane jako brak efektu terapeutycznego, co prowadziło do ponownego podania produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon, co następnie spowodowało pogorszenie stanu klinicznego pacjenta. Uważa się, że reakcje alergiczne, takie jak zaostrzenie astmy, mogą zwiększać podatność na reakcje alergiczne na białka mleka krowiego zawarte w produktach leczniczych z substancją czynną metyloprednizolonem zawierających laktozę pochodzenia bydlęcego.

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/07/WC500232679.pdf

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 Domałewska-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 w 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.