

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 3/2020

Szanowni Państwo,

W trzecim numerze tegorocznego Biuletynu pragnę Państwu przedstawić dwa bardzo ciekawe i aktualne tematy. Pierwszy artykuł opisuje doświadczenia Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w zakresie leczenia farmakologicznego u pacjentów z COVID-19. W artykule przedstawiono najważniejsze aspekty praktyczne wynikające ze stosowanej w tej grupie pacjentów politerapii.

Polecam również drugi artykuł dotyczący kwestii związanych z dokumentacją rejestracyjną produktów leczniczych. Opisano w nim trwający obecnie w Unii Europejskiej projekt harmonizacji Planów Zarządzania Ryzykiem (RMP), który polega na próbie ujednoczenia list ryzyk dla substancji aktywnych lub połączeń substancji aktywnych opublikowanych

na stronie internetowej Grupy Koordynacyjnej ds. Procedury Wzajemnego Uznanie i Procedury Zdecentralizowanej (CMDh). Projekt ma na celu ułatwić proces przygotowywania, a następnie oceny RMP produktu leczniczego.

Tak jak zawsze w Biuletynie znajdziecie Państwo, aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i wykrytych nowych zagrożeniach towarzyszących farmakoterapii tzw. sygnałów. Na zakończenie, jak w każdym numerze, zamieszczony jest apel o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje.

Życzę Państwu miłej lektury.

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Farmakoterapia u pacjenta chorego na COVID-19 – o czym należy pamiętać w praktyce

Pharmacotherapy In A Patient With Covid-19 – What Should Be Remembered In Practice

dr hab. Jarosław Woron^{1,2,3}, prof. dr hab. Jerzy Wordliczek^{3,4}, lek. med. Tomasz Drygalski³

¹Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

²Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM

³Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

⁴Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Słowa kluczowe: COVID-19, farmakoterapia, interakcje leków, działania niepożądane

Streszczenie

Standardy leczenia farmakologicznego u pacjenta z COVID-19 ulegają szybkim zmianom. W swoim brzmieniu nie zwracają one jednak istotnej uwagi na ryzyko interakcji leków u pacjenta z COVID-19 jak i na potencjalne zagrożenia wynikające z profilu działań niepożądanych stosowanych leków. W pracy przedstawiono najważniejsze aspekty praktyczne wynikające ze stosowanej w tej grupie pacjentów politerapii.

Key words: COVID-19, pharmacotherapy, drug interactions, adverse reactions

Summary

Standards of pharmacological treatment in a patient with COVID-19 are changing rapidly. In their wording, however, they do not pay much attention to the risk of drug interactions in a patient with COVID-19 as well as to the potential risks resulting from the side effect profile of the drugs used. The paper presents the most important practical aspects resulting from the polytherapy used in this group of patients.

Wprowadzenie

Farmakoterapia pacjentów z COVID-19 wymaga szczególnej ostrożności z uwagi na specyfikę pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem SARS-CoV-2, a także z powodu zmian patofizjologicznych, jakie związane są z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Szpital Uniwersytecki, w którym pracujemy został od początku pandemii wyznaczony początkowo jako Szpital jednoimienny, który leczył pacjentów z COVID-19. Z tego powodu możemy zaprezentować nasze spostrzeżenia związane z bezpieczeństwem farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w związku z ciężkim przebiegiem zakażenia.

Czynniki zależne od pacjenta, mogące wpływać na modyfikowalność leczenia

Po to aby można było leczyć pacjentów zarówno skutecznie i bezpiecznie należy zwrócić uwagę na te czynniki związane z farmakoterapią, które są modyfikowalne i które bezwzględnie muszą być brane pod uwagę przed wdrażaniem do terapii kolejnych leków. Wydawane przez Towarzystwa Naukowe zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z COVID-19 nie biorą pod uwagę i nie zwracają uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków, jakie obserwujemy w tej grupie pacjentów; co więcej nie przestrzegają przed interakcjami leków, które mogą wystąpić i występują w tej specyficznej grupie pacjentów. W tabeli 1 przedstawiono najistotniejsze zależne od pacjenta czynniki, które mogą wpływać zarówno na wybór farmakoterapii jak i mogą modyfikować profil farmakokinetyczny (PK) stosowanych leków [1,2,3,4,5].

Tabela 1. Zależne od pacjenta czynniki, które mogą wpływać na wybór leków stosowanych w COVID-19 jak i mogą modyfikować ich skuteczność

Czynnik modyfik. wybór leku oraz wpływający na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii	Znaczenie kliniczne
Wiek pacjenta	Wiek jest czynnikiem mogącym modyfikować farmakokinetykę leków; brak uwzględnienia zmian związanych z wiekiem może zmniejszać skuteczność leczenia farmakologicznego, a także zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.
Wielochorobowość	Choroby współistniejące (wątroba, nerki, choroby układu krążenia) mogą wpływać na modyfikację profilu farmakokinetycznego; nie wolno także zapominać o interakcjach lek – choroba, a interakcje te mogą mieć istotne znaczenie dla prowadzonego leczenia oraz konieczności modyfikowania terapii.
Wielolekowość - inne jednocześnie stosowane leki	Inne jednocześnie stosowane leki są istotne z uwagi na potencjalne ryzyko interakcji zarówno farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych oraz interakcji wynikających z sumowania działań niepożądanych.
Upośledzenie funkcji wątroby	W wyniku zakażenia SARS-CoV-2 wątroba z jednej strony jest pod wpływem „burzy cytokinowo-bradykininowej”, co może zmieniać jest funkcje metaboliczne i może doprowadzać do zmian w zakresie metabolizmu leków, jaki dokonuje się przy udziale cytochromu P450. W przypadku wystąpienia spadku saturacji dochodzi dodatkowo do niedotlenienia wątroby, co dodatkowo może potęgować opisane powyżej zmiany. Może dochodzić do upośledzenia powstawania aktywnego metabolitu witaminy D3 25-OH.
Otyłość	Tkanka tłuszczowa w istotny sposób zmienia dystrybucję leków, zwiększając Vd w szczególności dla leków lipofilnych, co więcej tkanka tłuszczowa może być także źródłem cytokin pozapalnych.
Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego	Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z niewydolnością serca, a także na pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, które mogą zwiększać ryzyko klinicznego ujawnienia potencjału torsadogenego* stosowanych w COVID-19 leków. W sytuacji, gdy pacjent jednocześnie przyjmuje diuretyki, należy zwracać uwagę na potencjalnie występującą hipokaliemię i hipomagnezemię. Dysjonemia także jest zaliczana do istotnych czynników zwiększających potencjał torsadogenności stosowanych leków. Niewydolność serca jest także istotnym czynnikiem, który może modyfikować profil PK stosowanych leków – zastój krwi na obwodzie, obrzęki.
Współistniejące choroby układu oddechowego	Dotyczy to w szczególności pacjentów z chorobami układu oddechowego, które w swojej konsekwencji mogą prowadzić do wystąpienia niewydolności oddechowej.
Stosowanie leków mogących jako działanie niepożądane wywołać depresję ośrodka oddechowego	Dotyczy to zarówno analgetyków opioidowych jak i kodeiny, która jest bezwzględnie przeciwwskazana u pacjentów z COVID-19 jako lek przeciwkaszlowy. Ryzyko wystąpienia depresji oddechowej zwiększają także benzodiazepiny i klasyczne neuroleptyki szczególnie pochodne fenotiazyny. Należy także zwrócić uwagę na pacjentów leczonych systemowo z powodu choroby nowotworowej (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna), a także na pacjentów leczonych amiodaronem i stosujących przed zachorowaniem na COVID-19 zioła chińskie. Zakrzepowe zapalenie żył (thrombophlebitis) występujące u pacjentów z COVID-19 może modyfikować dystrybucję leków z układu krążenia do narządów obwodowych.
Wcześniej stosowane leczenie COVID-19, przed hospitalizacją	Zastosowane wcześniej leki np. przeciwbakteryjne w przebiegu zapalenia płuc, nierzadko w dawkach nie uwzględniających zmian w płucach i ich wpływu na farmakokinetykę może limitować wybór kolejnych opcji leczenia.
Stosowanie leków antycholinergicznym o działaniu obwodowym	Leki wykazujące obwodowy efekt antycholinergiczny mogą zmniejszać skuteczność innych leków stosowanych w leczeniu zapalenia płuc. Efekt antycholinergiczny powoduje dysfunkcję układu rzęskowego oraz niekorzystnie może modyfikować strukturę wydzieliny drzewa oskrzelowego, co ma szczególne znaczenie, gdy u pacjenta mamy do czynienia z obecnością w drogach oddechowych lepkiej, trudnej do ewakuacji wydzieliny drzewa oskrzelowego. Do istotnych z praktycznego punktu widzenia z tej grupy leków należą: hydroksyzyna, doksepina, amitryptylina, neuroleptyki fenotiazynowe, klemastyna, butylobromek hioscyny.
Palenie papierosów	Może powodować autoindukcję niektórych izoenzymów cytochromu P450 i może zmniejszać skuteczność terapeutyczną stosowanych leków np. ciprofloksacyny.

*Torsade de pointes – zab. rytmu serca, będące postacią wielokształtnego częstoskurczu komorowego. – przyp. Red WŁ)

Deksametazon, remdesiwir w farmakoterapii COVID-19 – nie zapominajmy o interakcjach leków

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi rekomendowanego postępowania w przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2, często stosowanymi lekami w praktyce klinicznej są deksametazon i remdesiwir. Obydwa leki

z uwagi na metabolizm odbywający się przy udziale izoenzymów cytochromu P450 oraz z uwagi na indukację przez deksametazon zarówno CYP3A4 jak i P-glikoproteiny mogą indukować niekorzystne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi w terapii lekami. Najważniejsze interakcje, jakie mogą wystąpić u pacjentów z COVID-19 zebrano w Tabeli 2.

Tabela 2. Najważniejsze z praktycznego punktu widzenia interakcje leków u pacjenta z COVID-19

Interakcja pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami	Kliniczne konsekwencje interakcji
Deksametazon + klarytromycyna	Klarytromycyna jest inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i P-gp, a zatem w tym zakresie działa odwrotnie do deksametazonu; skojarzenie takie może prowadzić do wystąpienia polekowej hepatopatii.
Deksametazon + paracetamol	W wyniku indukacji przez deksametazon CYP3A4, dochodzi do nasilenia utleniania paracetamolu do NAPQI (N-acetylo-p-benzochinonoiminy). Konsekwencją tej interakcji może być nasilenie hepatotoksyczności i nefrotoksyczności paracetamolu podawanego jednocześnie z deksametazonem.
Deksametazon + tramadol	Indukcja CYP3A4 prowadzi do metabolizmu tramadolu do N-demetylotramadolu a nie do O-demetylotramadolu. N-demetylotramadol nie wykazuje działania analgetycznego, natomiast może powodować wystąpienie drgawek.
Deksametazon + fluorochinolony stosowane systemowo	Skojarzenie deksametazonu z fluorochinolonami zwiększa ryzyko wystąpienia tendinopatii i kolagenotoksyczności. Może to w praktyce zwiększać ryzyko np. pęknięcia ścięgna Achillesa podczas rehabilitacji podczas prowadzonej terapii skojarzonej.
Deksametazon + analgetyki opioidowe o klirensie CYP3A4	W wyniku skojarzenia deksametazonu z fentanylem, oksykodonem i buprenorfiną może prowadzić do fluktuacji efektu analgetycznego (należy szczególnie zwrócić uwagę u pacjentów chorych na nowotwór).
Remdesiwir + metamizol	Metamizol jest induktorem izoenzymu CYP3A4 i CYP2B6, co może prowadzić do przyspieszenia metabolizmu remdesiwiru.
Remdesiwir + ryfampicyna	Ryfampicyna jest induktorem izoenzymu CYP3A4, co może prowadzić do przyspieszenia metabolizmu remdesiwiru.

Z uwagi na zakrzepowe zapalenie żył (thrombophlebitis) występujące u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 nie bez znaczenia są także potencjalne interakcje farmakokinetyczne pomiędzy deksametazonem a lekami z grupy NOAC. Warto przypomnieć, że rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane w wątrobie przy udziale CYP3A4 i P-gp, natomiast w mechanizmach klirensowych dabigatranu uczestniczy P-gp. Wynika z tego, że deksametazon indukując CYP3A4 i P-gp może przyspieszać metabolizm tych leków, jednak na dzień dzisiejszy nie jesteśmy w stanie określić, jakie te interakcje mają znaczenie praktyczne [3,4,5,6,7].

Co możemy jeszcze zastosować w leczeniu bólu i gorączki u pacjenta z COVID-19

Warto także zwrócić uwagę na fakt, że w leczeniu gorączki i bólu u pacjentów z COVID-19 mogą być stosowane deksketoprofen i ketoprofen. Obydwa leki nie ulegają metabolizmowi w wątrobie przy udziale

izoenzymów cytochromu P450, ulegają natomiast sprzęganiu, a proces ten nie ulega zaburzeniu u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2.

Co więcej, obydwie leki są dostępne także w postaci do podania dożylnego i charakteryzują się krótkim okresem półtrwania na obwodzie, nie przekraczającym 2 godzin, co istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych przy prawidłowym ich dawkowaniu. U pacjentów leczonych deksametazonem w leczeniu gorączki i bólu można stosować także metamizol. Co prawda w odniesieniu do stosowania metamizolu ukazał się aktualnie komunikat bezpieczeństwa o potencjalnej możliwości wystąpienia hepatotoksyczności w mechanizmie idiosynkratycznym. Ukazanie się tego komunikatu ma na celu przypomnienie fachowym pracownikom służby zdrowia o takiej możliwości, aktualnie nie ma jednak powodu, aby zmieniać zalecenia stosowania metamizolu w leczeniu bólu i gorączki [2,3,6,7].

Witamina D3 w praktyce – o czym warto wiedzieć

W zakresie stosowania u pacjentów z COVID-19 witaminy D należy przypomnieć, że działanie endokryne aktywnej witaminy D może w korzystny sposób wpływać na komórki i tkanki, które biorą udział w progresji COVID-19. Podawanie witaminy D dodatkowo, co warto przypomnieć, uczestniczy w kontroli aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Może to przynosić potencjalne korzyści u pacjentów z „burzą bradykininową” występującą w przebiegu COVID-19. Z uwagi na wpływ cytokin oraz niedotlenienia na funkcje wątroby, a także wpływ indukcji CYP3A4 – deksametazon, może dochodzić do upośledzenia 25-OH, witaminy D3, stąd też racjonalne w tej grupie chorych jest stosowanie kalcyfediolu [1,6,7].

Stosowanie tocilizumabu – o czym należy pamiętać

Lekiem obecnym w aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia pacjentów z COVID-19 znajduje się również tocilizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6). W tabeli 3 zebrano działania niepożądane jakie mogą wystąpić podczas stosowania tocilizumabu oraz jednocześnie stosowane leki, które mogą podawane jednocześnie indukować niekorzystne interakcje z tocilizumabem [4].

Tabela 3. działania niepożądane oraz leki, które mogą indukować interakcje podczas jednoczesnego stosowania z tocilizumabem

Działania niepożądane	Leki, które mogą indukować niekorzystne interakcje z tocilizumabem
Reakcje nadwrażliwości	Bortezomib
Obrzęki obwodowe	Dinutuksymab
Pokrzywka	Tofacytynib
Świąd	Ewerolimus
Hipotensja	Guselkumab
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	Ibrytumomab
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Dazatynib
Ból brzucha	Ifosfamid
Biegunka	Takrolimus
Nudności	Chlorochina
Wymioty	Hydroksychlorochina
Zapalenie trzustki	Fingolimod
Neutropenia	Infliksimumab
Bóle stawów	Lurazydon
Zapalenie oskrzeli	
Kaszel	
Zapalenie płuc	
Odma opłucnowa	

Gdy u pacjenta z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 niezbędna jest antybiotykoterapia

Znaczna część pacjentów z COVID-19 o cięższym przebiegu, wymaga stosowania leków przeciwbakteryjnych. W sytuacji, gdy dochodzi do nadkażenia bakteryjnego, czynnikami etiologicznymi są zarówno pałeczki Gram-ujemne (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) jak i patogeny Gram-dodatnie (pneumokoki, gronkowce, enterokoki). W publikowanych zaleceniach można przeczytać, że w sytuacji, gdy pacjent w przebiegu zapalenia płuc wymaga antybiotykoterapii należy postępować zgodnie z zaleceniami w tym zakresie.

Problem polega na tym, że zapalenie płuc u pacjenta z COVID-19 pod wieloma względami różni się od dotychczas najczęściej występujących postaci zapaleń płuc. W tabeli 4 zebrano istotne cechy zapaleń płuc u pacjentów z COVID-19, które mogą wprost zmieniać wewnątrzplucną farmakokinetykę antybiotyków, w szczególności o charakterze hydrofilnym (beta-laktamy, aminoglikozydy, glikopeptydy) [1,6,7,8].

Tabela 4. Najistotniejsze cechy zapalenia płuc u pacjenta z COVID-19 mające wpływ na zmianę wewnątrzplucnej farmakokinetyki antybiotyków

- Niszczenie i włóknienie tkanki płucnej;
- Obrzęk przestrzeni między pęcherzykowej;
- Przekrwienie i odczyn zapalny pneumocytów;
- Nacieki komórkowe;
- Tworzenie błon hialitowych.

Z tego powodu w leczeniu zapaleń płuc o ciężkim przebiegu stosujemy antybiotyki charakteryzujące się dużą objętością dystrybucji. W tabeli 5 zebrano antybiotyki o dużej objętości dystrybucji, które lepiej penetrują do płynu pokrywającego nabłonek oskrzeli (EFL), a stężenie w ELF jest kluczowe dla skuteczności prowadzonej antybiotykoterapii [1,6,7,8].

Tabela 5. Antybiotyki o dużej objętości dystrybucji, stosowane z ciężkim zapaleniem płuc u pacjentów z COVID-19

- Ceftriakson
- Piperacylina z tazobaktamem
- Ceftarolina
- Meropenem
- Ceftazydym + awibaktam
- Meropenem + waborbaktam
- Ceftolozan + tazobaktam
- Linezolid
- Klarytromycyna
- Azytromycyna
- Doksycyklina
- Fluorochinolony

Antybiotykiem o bardzo dobrej dystrybucji do ELF jest także *fosfomycyna*, która jest najmniejszym co do wielkości cząsteczki antybiotykiem dostępnym w Polsce. Warto przypomnieć, że z uwagi na zmiany, jakie zachodzą w płucach pacjenta chorego na COVID-19 niską skutecznością charakteryzują się wankomycyna i teikoplanina. Natomiast warto przypomnieć, że linezolid w kompartmentie płucnym osiąga 400% stężenia w stanie stacjonarnym, jakie jest osiągnięte w układzie krążenia.

W przypadku zakażenia gronkowcowego, gronkowcem metycylinowrażliwym (MSSA) wysoką skuteczność wykazuje kloksacylina, natomiast nie należy w tej grupie pacjentów stosować wankomycyny.

W przypadku stosowania klarytromycyny musimy pamiętać o licznych interakcjach farmakokinetycznych oraz o działaniu torsadogennym.

Podobnie działanie torsadogenne może powodować również azytromycyna.

W przypadku fluorochinolonów trzeba pamiętać o ograniczeniach w ich stosowaniu, interakcji z deksametazonem oraz o znacznym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych u pacjentów w których stwierdza się wysoką aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa). Fluorochinolony, w szczególności ciprofloksacylina mogą wykazywać mniejszą skuteczność u palaczy z uwagi na mechanizm autoindukcji [3].

U pacjenta z COVID-19 zachodzą także zmiany w farmakokinetyce leków, które wymagają szczególnej uwagi w aspekcie dawkowania leków przeciwbakteryjnych. W tabeli 6 przedstawiono najistotniejsze z nich [6,7,8].

Tabela 6. Zmiany w farmakokinetyce leków, jakie występują u pacjentów z COVID-19, które należy uwzględnić w strategii dawkowania leków przeciwbakteryjnych [6,7,8].

<p>Otyłość, wielochorobowość, wielolekowość;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patofarmakokinetyka;</i> • Burza cytokinowa i bradykininowa- <i>zmiany w metabolizmie i dystrybucji leków;</i> • Znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; • Dynamicznie zmieniający się stan pacjenta – <i>niedotlenienie i zapalenie;</i> • Wzrost objętości dystrybucji np. ECMO.
--

Trzeba pamiętać, że deksametazon przez indukcję CYP3A4 może zmniejszać skuteczność terapeutyczną azolowych leków przeciwgrzybiczych [3].

Miejsce doksycykliny w leczeniu zapaleń płuc u pacjentów z COVID-19

Na podstawie dostępnych dowodów, a także praktyki klinicznej warto pamiętać o możliwości stosowania doksycykliny w leczeniu wspomagającym pacjentów z objawowym zakażeniem SARS-CoV-2. Tetracykliny, a w szczególności doksycyklina charakteryzują się znaczną litofilnością, z którą związana jest wysoka objętość dystrybucji. Doksycyklina wykazuje zdolność do chelatowania jonów cynku metaloproteinaz macierzy (MMP).

Warto przypomnieć, że koronawirusy wykorzystują MMP gospodarza dla przeżycia, infiltracji komórek, a także w procesie adhezji i replikacji. Chelatowanie jonów cynku przez doksycyklinę może ograniczać efektywność replikacji koronawirusa w komórkach gospodarza.

Co więcej, tetracykliny mogą wykazywać wpływ na replikację RNA oraz wykazują zdolność do hamowania proteazy serynowej wirusa. Doksycyklina wykazuje dodatkowo działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie czynnika jądrowego kappa-beta, dodatkowo powoduje spadek aktywności czynnika martwicy nowotworu oraz interleukiny 1b oraz interleukiny 6, które odgrywają istotne znaczenie w odpowiedzi na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Warto pamiętać, że zmiany zapalne powodowane przez wymienione powyżej cytokiny zwiększają znacząco ryzyko nadkażenia bakteryjnego, w szczególności u pacjentów z wielochorobowością.

Wykazano, że niezależnie od gatunku koronawirusy indukują proliferację komórek tucznych w obrębie błony śluzowej dróg oddechowych, co w konsekwencji podsyca stan zapalny. Wykazano, że tetracykliny, w szczególności doksycyklina także z uwagi na swój profil farmakokinetyczny może indukować apoptozę komórek tucznych.

Nie bez znaczenia jest fakt, że SARS-CoV-2 posiada zewnętrzną otoczkę lipidową. Lipofilny charakter doksycykliny i wysoka penetracja leku do kompartmentu płucnego mogą wpływać na zdolność leku do hamowania replikacji wirusa w płucach z dodatkowym efektem przeciwzapalnym.

Dodatkowo wykazano aktywność przeciwwirusową doksycykliny wobec wirusów dengi (DENV), pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej wirus (VSV) i wirus chikungunya (CHIKV). Doksycyklina może realizować swoje działanie przeciwwirusowe poprzez kilka mechanizmów takich jak interferencja z adsorpcją wirusów - DENV i CHIKV lub hamowanie replika-

cji jak w przypadku VSV. Dodatkowym elementem przeciwwirusowego działania doksycykliny może być także hamowanie proteaz wirusa. Na podstawie wcześniejszych danych doksycyklina może być korzystna w leczeniu SARS-CoV2 poprzez hamowanie replikacji wirusa i działanie przeciwzapalne. Obydwa efekty są zależne od stężenia, co powoduje konieczność prawidłowego dawkowania leku. Warto pamiętać, że *doksycykliny u pacjentów z COVID-19 nie powinno stosować się w monoterapii*. Lek jest dostępny w postaci doustnej, co umożliwia stosowanie leku także u pacjentów nie wymagających hospitalizacji [9].

Warto przypomnieć, że interpretacja mikrobiologiczna wyboru antybiotyku do leczenia konkretnego pacjenta może różnić się od interpretacji mikrobiologicznej i klinicznej, co bezwzględnie należy uwzględnić w praktyce.

Piśmiennictwo:

1. DiPiro JT, Yee GC, Posey ML et al. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, McGrawHill, 2020
2. Red. Wiela-Hojeńska A, Jazwińska -Tarnawska E. Niepożądane działania leków, MedP-harm Polska, Wrocław 2019
3. Red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune Polska, 2020
4. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual, CRC Press, Boca Raton 2020
5. Ed. Ray SD. Side Effects of Drugs, Elsevier, Amsterdam 2019
6. Woron J, Wordliczek J, Serednicki W i wsp. Farmakoterapia zakażeń SARS-CoV-2 – obserwacje praktyczne ze szpitala jednoimiennego, Anestezjologia i Ratownictwo 2020,14,28-36
7. Woron J, Borkowski L, Kutaj-Wąsikowska H i wsp. Interakcje i powikłania polekowe u pacjentów leczonych z powodu COVID-19, implikacje praktyczne. Anestezjologia i Ratownictwo 2020,14, 235-243
8. Ed. Soneja M, Khanna P. Infectious Diseases in the Intensive Care Unit, Springer, Singapore 2020
9. Woron J. Miejsce doksycykliny w terapii zakażeń bakteryjnych i nie tylko. Forum Zakażeń 2020, 11(5), 229-234

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB.

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

dr hab. Jarosław Woron

UJ CM Kraków

Projekt harmonizacji planów zarządzania ryzykiem

Harmonisation of Risk Management Plan Project

dr Krystyna Cegielska-Perun

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: plan zarządzania ryzykiem, lista ryzyk, projekt harmonizacji planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie

Projekt harmonizacji planów zarządzania ryzykiem są to działania polegające na próbie ujednoczenia list ryzyk dla substancji aktywnych lub połączeń substancji aktywnych opublikowanych na stronie Grupy Koordynacyjnej ds. Procedury Wzajemnego Uznanie i Procedury Zdecentralizowanej. Ocena każdego ryzyka odbywa się zgodnie z określonym algorytmem postępowania. Zharmonizowane listy ryzyk dla substancji aktywnych lub ich połączeń mają być używane w celu przygotowania planu zarządzania ryzykiem, będącego istotnym elementem dokumentacji rejestracyjnej, oraz w aktualizacji zaakceptowanych planów zarządzania ryzykiem.

Key words: risk management plan, safety concerns, harmonisation of risk management plan project

Summary

Harmonisation of risk management plan is an attempt to unify the List of safety concerns for the same active substances or combination of active substances which are published in the list on the The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure website. Each risk is assessed according to the particular algorithm. This should be used for new applications, updates approved Risk Management Plans.

Wprowadzenie

W momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wiedza na jego temat nie jest pełna. Wydanie decyzji dla produktu leczniczego przeznaczonego do podawania w konkretnych wskazaniach lub jednym wskazaniu oznacza, że stosunek korzyści ze stosowania do możliwego do przewidzenia ryzyka w odniesieniu do konkretnej populacji jest pozytywny.

Produkt leczniczy może mieć przypisanych kilka czynników ryzyka, przekładających się na zagrożenia dla konkretnego pacjenta. By oszacować konsekwencje podania preparatu w określonych sytuacjach klinicznych, należy przeanalizować wszystkie dostępne dane. Służy temu opracowanie planu zarządzania ryzykiem. Celem przygotowania tego dokumentu jest oprócz scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa konkretnego produktu leczniczego (czyli przedstawienia informacji co wiemy na jego temat, i wskazania jakie obszary wymagają dalszych badań) - jest także zaplanowanie dalszych działań służących poszerzeniu wiedzy o zagrożeniach jakie ten produkt lechni-

czy stwarza oraz zaproponowanie i wdrożenie działań ograniczających to ryzyko [1].

Plan zarządzania ryzykiem (z ang. *Risk Management Plan, RMP*) jest to szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego stosowanego przez podmiot odpowiedzialny określony w art. 10 ust.2 pkt 6 ustawy Prawo farmaceutyczne. Plan zarządzania ryzykiem jest dokumentem obowiązkowym każdego noworejestrowanego produktu leczniczego od 21 lipca 2012 roku.

RMP powinno zostać umieszczone w module 1.8.2 dokumentacji CTD (z ang. *Common Technical Document*). Jest to dokument prospektywny, służący do zarządzania ryzykami konkretnego produktu leczniczego. Natomiast, nie jest dokumentem, który służy do oceny stosunku korzyści do ryzyka. W tym celu przygotowane są okresowe raporty o bezpieczeństwie (z ang. *Periodic Safety Update Report; PSUR*) [1a]. Format RMP określony jest w rozporządzeniu wykonawczym Komisji Europejskiej 520/2012 w załączniku I tego rozporządzenia. Warto zwrócić uwagę na

fakt, że RMP jest dokumentem szablonowym, a wartość poszczególnych części RMP określa wytyczna *Good Pharmacovigilance Practice* (GVP) – moduł V rew. 2 [1,2].

Zgodnie z wytyczną GVP Moduł V rew. 2 dla produktów rejestrowanych na podstawie art. 10 ust. 1 (odpowiednik produktu leczniczego referencyjnego, generyk) dyrektywy 2001/83/WE plan zarządzania ryzykiem jest okrojony i liczne jego części mogą zostać pominięte.

Ważnym punktem każdego RMP jest lista ryzyk (z ang. *safety concerns*), która jest scharakteryzowana w części II RMP, a podsumowanie listy jest umieszczone w module SVIII części II RMP oraz w części VI.

Listę ryzyk dzielimy na

- ryzyka zidentyfikowane,
- ryzyka potencjalne oraz
- brakujące informacje.

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego to ryzyka, które najczęściej wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany lub przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego.

- *Zidentyfikowane ryzyka* odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu.
- *Potencjalne ryzyka* odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny.
- *Brakujące informacje* odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku) [1].

Zgodnie z GVP moduł V rew. 1 lista ryzyk zawierała wszystkie ryzyka dla danego produktu leczniczego również wymienione w drukach informacyjnych (charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta) [3]. Natomiast, po opublikowaniu przez Europejską Agencję Leków (z ang. *European Medicinal Agency*; EMA) wytycznej GVP V i szablonu RMP w rewizji 2 zmieniło się podejście do przygotowania

listy ryzyk oraz podejście do samego dokumentu. Jego wykorzystanie do wszystkich składanych RMP stało się obowiązkowe od dnia 31 marca 2018 r.

Listy ryzyk dla poszczególnych produktów zarejestrowanych w procedurze wzajemnego uznania (z ang. *Mutual Recognition Procedure*; MRP) lub w procedurze zdecentralizowanej (z ang. *Decentralised Procedure*; DCP) oraz w procedurze narodowej są publikowane na stronie Grupy Koordynacyjnej ds. Procedury Wzajemnego Uznania i Procedury Zdecentralizowanej (z ang. *The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure*; CMDh).

Zauważono jednak, że dla tej samej substancji czynnej lub połączeń substancji czynnych listy zagrożeń w RMP znajdujące się na stronie CMDh różniły się. Dlatego powstał pomysł harmonizacji list ryzyk dla substancji czynnych lub połączeń substancji czynnych oraz usunięcia niezgodności w listach ryzyk pomiędzy produktami odtwórczymi a produktami referencyjnymi. W tym celu w 2018 roku the CMDh's Pharmacovigilance Worksharing Procedures Working Party (PhV WSP WP) zainicjowała projekt harmonizacji RMP oraz powołano grono ekspertów z różnych państw członkowskich Unii Europejskiej, którzy przygotowują przegląd ryzyk. Praca ekspertów tej grupy przyczyni się do ujednoczenia (harmonizacji) RMP z tą samą substancją czynną lub połączeniem substancji czynnych. Osoby reprezentujące Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych są pracownikami Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych: Joanna Plichta – Naczelnik oraz Krystyna Cegielska-Perun - starszy ekspert ds. produktów leczniczych w Wydziale Oceny Dokumentacji Dotyczącej Bezpieczeństwa Stosowania Produktów Leczniczych. Spotkania grupy ekspertów odbywają się raz w miesiącu w formie konferencji on-line.

Projekt harmonizacji RMP oraz metodologia HaRP

Nazwa projektu harmonizacji planów zarządzania ryzykiem powstała z pierwszych liter angielskiej nazwy *Harmonization of Risk Management Plan Project*; HaRP, a grupa ekspertów – to grupa HaRP. Harmonizacja RMP jest przewidziana w dwóch domenach:

- Domena 1 – dotyczy opracowania listy ryzyk dla substancji czynnej na podstawie aktualnych

RMP dla produktów innowacyjnych, w przypadku których wyłączenie danych wygasa w najbliższym czasie. Analiza zasadności listy ryzyk będzie oceniana zgodnie z zasadami GVP moduł V rew. 2 oraz doświadczeniami z tym produktem leczniczym po uzyskaniu pozwolenia. Lista ryzyk z zatwierdzonej zgodnie z rew. 2 RMP produktu innowacyjnego, po wygaśnięciu okresu wyłączenia danych, posłuży do wykorzystania w RMP produktów generycznych.

- Domena 2 - dotyczy „wyczyszczenia” listy ryzyk dla substancji aktywnych aktualnie opublikowanych na stronie CMDh w pliku Excel. W tej domenie będą analizowane substancje aktywne, dla których nie ma produktów referencyjnych albo dla których produkty referencyjne, nie posiadają RMP [4].

Na razie grupa HaRP nie zajmuje się produktami zakwalifikowanymi do Domeny 1, a wszystkie starania są skoncentrowane na substancjach aktywnych z Domeny 2.

„Czyszczenie listy ryzyk” dla produktów zakwalifikowanych do Domeny 2 odbywa się zgodnie z zasadami GVP moduł V rew. 2 oraz dodatkowo stosowany jest algorytm polegający na tym, że należy wymienić tylko te zagrożenia, względem których:

- istnieje niezakończona dodatkowa aktywność w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, lub
- zatwierdzono dodatkowy środek minimalizacji ryzyka, lub
- istnieją niezbędne ukierunkowane kwestionariusze (tzw. *follow-up*) [5].

Ukierunkowane kwestionariusze (tzw. *follow-up*) są rodzajem formularza/ankiety, który służy do pozyskania dodatkowych danych lub informacji o zgłoszonym spodziewanym działaniu niepożądanym. Ukierunkowany kwestionariusz zalicza się do rutynowych aktywności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Informacja o takim rodzaju formularza jest podana w planie zarządzania ryzykiem w części III RMP (plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii), a sam formularz umieszczony jest w części VII (aneksie 4) tego dokumentu [2].

Zgodnie z metodologią HaRP wszystkie pozostałe ryzyka można usunąć, chyba że istnieje istotny i przekonujący argument naukowy uzasadniający potrzebę pozostawienia ryzyka [6].

W trakcie przeglądu listy ryzyk eksperci grupy HaRP

podejmują decyzje czy ryzyka powinny pozostać i wypełniają specjalny szablon oceny dla każdego analizowanego ryzyka danej substancji aktywnej biorąc pod uwagę powyższą metodologię. Raport ten (z ang. *HaRP Assessment Report*) jest wykonywany przez jednego z członków grupy HaRP, który podjął się tego zadania. Raport z przeglądu, jego wnioski oraz uzasadnienia są omawiane na forum w trakcie najbliższej konferencji on-line grupy HaRP. Następnie raport jest przesyłany do podmiotu odpowiedzialnego, który posiada RMP dla produktu innowacyjnego (za pośrednictwem osób kontaktowych ze stowarzyszeń handlowych) i właściwych organów krajowych (za pośrednictwem określonego adresu e-mail) w celu otrzymania zgody albo dalszej dyskusji. Wersja ostateczna listy zagrożeń dla każdej substancji jest przesyłana do PhV WSP WP, a następnie do CMDh w celu jej akceptacji. Po przyjęciu nowa lista i ostateczny raport (HaRP AR) są publikowane na stronie internetowej CMDh <https://www.hma.eu/616.html> w zakładce (Pharmacovigilance -> *HaRP Assessment Reports*), a na samej liście CMDh zharmonizowane listy są zaznaczone kolorem niebieskim oraz zawierają link do HaRP AR.

Początkowo HaRP skupiał się na substancjach z Domeny 2, tj. substancjach czynnych, dla których nie ma produktu innowacyjnego lub innowacyjny produkt nie posiadał RMP. W tej chwili pierwsza oraz druga fala pilotażowa projektu HaRP, obejmujące łącznie ocenę 34 substancji, są zakończone i przyjęte przez CMDh. Dla 33 substancji uwzględnionych w fali I oraz II zakończono pustą listą ryzyk.

Praca grupy HaRP jest złożona i czasochłonna, dlatego po zakończeniu etapów pilotażowych grupa stoi przed nowymi wyzwaniami, szczególnie, że pozostaje jeszcze bardzo dużo substancji, którym nie „wyczyszczono” listy ryzyk. Działania przyspieszające pracę grupy HaRP powinny usprawnić pracę tej grupy, a co za tym idzie zwiększyć ilość ujednoliconych list ryzyk. Na ostatnich spotkaniach zostało ustalone, że w celu przyspieszenia pracy będą wykorzystywane oceny wykonane w procedurze MRP/DCP.

W trakcie pracy grupa HaRP często spotyka się z problemami takimi jak: trudności z dotarciem do RMP produktu referencyjnego, a więc pozostaje niepewność w przynależności substancji aktywnej do Domeny 2, czy chociażby aspekty natury technicznej dotyczące komunikacji, publikacji oraz zatwierdzenia ocenionych list ryzyk substancji aktywnej.

Podsumowanie

Celem niniejszej publikacji było przedstawienie informacji o projekcie harmonizacji planów zarządzania ryzykiem dla substancji aktywnych lub połączeń substancji aktywnych opublikowanych na stronie Grupy Koordynacyjnej, CMDh, opisanie metodologii wykorzystywanej w tym projekcie oraz procesie akceptacji raportu.

Piśmiennictwo:

1. Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/opracowania-dotycz%C4%85ce-bezpiecze%C5%84stwa-%E2%80%93-psur-1> (ostatnia modyfikacja 4.4.2016)
- 1a. Krystyna Cegielska-Perun. Wykaz dat referencyjnych dotyczących częstotliwość składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (Lista EURD). Almanach 14(3); 2019: 51-53
2. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management system (Rev. 2) z dnia 28 marca 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section> (ostatnia aktualizacja 30 marca 2017)
3. Agata Maciejczyk, Katarzyna Ziótkowska. Plan zarządzania ryzykiem. Almanach 2019: 14(2); 25-30
4. Strona internetowa HMA, Cover Note to List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product. CMDh/329/2015, Rev.4 z czerwca 2019. <https://www.hma.eu/464.html> (ostatnia aktualizacja czerwiec 2019)
5. Joanna Plichta. Materiały szkoleniowe. Co nowego w Pharmacovigilance? Risk Management Plan (RMP) w pytaniach i odpowiedziach – podsumowanie wytycznych. 9 października 2019. Warszawa
6. Strona internetowa HMA, Annex 2: HaRP (Harmonisation of RMP Project) – methodology of harmonising RMPs. CMDh/402/2019 z czerwca 2019. <https://www.hma.eu/464.html> (ostatnia aktualizacja czerwiec 2019)

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

dr Krystyna Cegielska-Perun

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądaných Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od lipca do września 2020 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 2020 to September 2020, 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 2020 r.

Produkty lecznicze zawierające fluorouracyl i substancje powiązane (kapecytabina, tegafur i fluorocytosyna)

5-fluorouracyl (5-FU) podawany pozajelitowo oraz substancje podobne, jak kapecytabina i tegafur, to substancje o szerokim zastosowaniu w onkologii w leczeniu wielu różnych nowotworów. Poza tym 5-FU jest dostępny w postaciach do stosowania miejscowego w leczeniu nadmiernego zrogowacenia w przypadku rogowacenia słonecznego i leczenia brodawek.

Flucytosyna zaś, która jest prolekiem 5-FU, jest stosowana w leczeniu ciężkich układowych zakażeń grzybiczych.

5-fluorouracyl jest fluorowaną pochodną pirymidyny, którego metabolity powstałe po wewnątrzkomórkowym przekształceniu blokują syntezę tymidylową wywołując w ten sposób niedobór tyminy i w konsekwencji zahamowanie syntezy DNA. 5-FU hamuje także powstanie RNA. Działania te prowadzą do zaburzenia wzrostu, uszkodzenia i śmierci komórek.

Ważną rolę w rozkładaniu fluorouracylu i podobnych

substancji odgrywa enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD). Hamowanie, niedobór lub zmniejszenie aktywności tego enzymu może prowadzić do kumulacji 5-FU, co może powodować ciężkie, prowadzące do zgonu działania toksyczne. Choć niedobór DPD jest znanym zagrożeniem przy stosowaniu takich produktów jak 5-FU, dotychczas nie było wymagane wykonywanie testów i badań przesiewowych w kierunku niedoboru DPD przed włączeniem leczenia.

13 marca 2019 r. na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, na podstawie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii francuski urząd ds. leków (ANSM) zwrócił się do Komitetu PRAC o ocenę konieczności podjęcia działań na poziomie europejskim, dotyczących wykrywania niedoboru DPD u pacjentów leczonych fluorouracylem stosowanym ogólnoustrojowo i podobnymi substancjami.

Biorąc pod uwagę całość przedstawionych danych dotyczących ryzyka działań toksycznych, danych na temat obecnie dostępnych badań przesiewowych w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem DPD, a także konsultacje z grupami naukowymi Komitet PRAC potwierdził, że stosowanie ogólnoustrojowe 5-FU i podobnych substancji u pacjentów z niedoborem DPD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań

toksycznych. Co więcej, PRAC uznał, że nie można wykluczyć ryzyka ekspozycji systemowej na 5-FU po miejscowym zastosowaniu produktu leczniczego lub na skutek metabolizmu flucytozyny.

Komitet PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku podawanego pozajelitowo 5-fluorouracylu i podobnych substancji tj. kapecytabiny, tegafuru i flucytozyny, jest negatywny u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD. Produkty te powinny być przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD, a pacjentów z częściowym niedoborem DPD należy leczyć z dostosowaniem dawki początkowej.

W celu zmniejszenia ryzyka nasilenia działań toksycznych PRAC zalecił przeprowadzanie testów w kierunku niedoboru DPD przed włączeniem leczenia. Spośród kilku analizowanych do tej pory metod uznano, że genotypowanie i fenotypowanie przez oznaczenie stężenia uracylu we krwi są obecnie najbardziej użytecznymi metodami identyfikacji pacjentów z niedoborem DPD. Dlatego też, w drukach informacyjnych produktów zawierających fluorouracyl, kapecytabinę lub tegafur powinny znaleźć się informacje o tych dwóch sposobach testowania, a także wskazówki zachęcające do rozważenia obowiązujących wytycznych klinicznych. W przypadku pacjentów wymagających podawania flucytozyny, PRAC uznał, że nie jest wymagane wykonywanie testów w kierunku niedoboru DPD przed leczeniem, ponieważ zakażenia grzybicze należy leczyć szybko, a opóźnienie włączenia flucytozyny do leczenia nie jest właściwe.

U pacjentów leczonych 5-fluorouracyłem stosowanym miejscowo, ze względu na niską dostępność układową 5-FU, nie jest wymagane testowanie w kierunku DPD przed rozpoczęciem leczenia. Dla tych produktów stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny. W drukach informacyjnych należy jednak zawrzeć informacje o niskim ryzyku u pacjentów z niedoborem DPD i potencjalnie wyższym ryzyku w przypadku ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ponadto Komitet PRAC ustalił treść bezpośredniego komunikatu do pracowników ochrony zdrowia.

W lipcu 2020 r. Komisja Europejska wydała decyzję dotyczącą pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fluorouracyl, kapecytabinę, tegafur i fluorocytozynę. Jest to decyzja ostateczna, obowiązująca we wszystkich krajach członkowskich UE.

Produkt leczniczy Picato zawierający ingenolu mebutynian

Komisja Europejska rozpoczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w celu ponownej oceny korzyści i ryzyka dla produktu leczniczego Picato.

Produkt leczniczy Picato, zawierający jako substancję czynną mebutynian ingenolu, został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w listopadzie 2012 roku ze wskazaniem do leczenia miejscowego rogowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych.

17 stycznia 2020 r. Komisja Europejska wydała decyzję zawieszającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato z powodu rosnących obaw dotyczących ryzyka wystąpienia nowotworów skóry oraz wycofanie wszystkich partii już znajdujących się na rynku. Były to tymczasowe środki ostrożności przedsięwzięte do czasu zakończenia procedury oceny bezpieczeństwa leku.

Komitet PRAC ocenił wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworów skóry u pacjentów stosujących mebutynian ingenolu i uznał, że wyniki badań budzą poważne zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Ponadto zaobserwowano spadek skuteczności produktu Picato z czasem. Komitet PRAC nie był też w stanie zidentyfikować działań mających na celu minimalizację ryzyka wystąpienia nowotworów ani podgrupy pacjentów, dla której korzyści z leczenia przewyższałyby ryzyko stosowania mebutynianu ingenolu.

W związku z powyższym, Komitet PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku zarejestrowanego wskazania produktu leczniczego Picato nie jest już korzystny. Biorąc pod uwagę fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Picato zostało cofnięte decyzją Komisji C(2020)856 (final) z dnia 11 lutego 2020 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego, nie zaleca się podejmowania żadnych działań regulacyjnych dotyczących pozwolenia. Komisja Europejska wydała decyzję odnośnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato 6 lipca 2020 r, która jest ostateczną i prawnie wiążącą decyzją, obowiązującą we wszystkich krajach członkowskich UE.

Produkt leczniczy Thalidomide Celgene zawierający talidomid

Produkt leczniczy Thalidomide Celgene został dopuszczony do obrotu 16 kwietnia 2008 r. Stosowany

jest w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia szpiczaka mnogiego u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, u pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. oraz u młodszych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Na podstawie decyzji Komisji Europejskiej z dnia 15 września 2020 r. zgodnie z art. 127a dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, Państwa członkowskie zobowiązane są do wprowadzenia w życie warunków i ograniczeń w odniesieniu do bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene. Warunki te dotyczą m. in. uzgodnienia szczegółów systemu kontrolowanej dystrybucji oraz rozpowszechnienia komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego skierowanego do fachowych pracowników ochrony zdrowia, wdrożenia materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów, wdrożenia systemu kart pacjenta. Ponadto Państwa członkowskie zapewnią, by podmiot odpowiedzialny wdrożył program zapobiegania ciąży, a także ustalał środki oceny skuteczności tego programu.

Produkt leczniczy Yondelis zawierający trabektedynę

Komisja Europejska wszczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP z wnioskiem o ocenę badania 3006 i jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Yondelis.

Yondelis jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym jako substancję czynną trabektedynę. Produkt ten stosuje się w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dodatkowo, produkt ten w połączeniu z pegylovaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany w leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika.

Po zarejestrowaniu wskazania do leczenia raka jajnika rozpoczęto badanie OVC-3006, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabektedyny w skojarzeniu z PLD u pacjentek z zaawansowanym nawrotowym rakiem jajnika, które wcześniej otrzymały dwie linie chemioterapii na bazie platyny, w porównaniu z PLD stosowaną samodzielnie. Po weryfikacji wyników drugiej analizy pośredniej oceniającej nieskuteczność, niezależny komitet ds. monitorowania danych zalecił przerwanie badania 3006 ze względu na brak wyższego przeżycia w grupie przyjmującej trabektedynę w skojarzeniu z PLD w porównaniu z grupą przyjmującą jedynie PLD. Odnotowano również zwiększoną liczbę zdarzeń niepożądanych w grupie badanej. Jednakże zaobserwowane różnice, dotyczące wcześniejszych linii terapii, wrażliwości choroby na platynę czy punktu końcowego, między badaniem 3006 a badaniem 301, które było badaniem kluczowym dla zarejestrowania wskazania do leczenia raka jajnika utrudniło, zdaniem Komitetu, odpowiednie porównanie populacji i wyników.

W związku z powyższym Komitet stwierdził, że dane z badania 3006 nie pozwalają wyciągnąć wniosków na temat braku korzystnych skutków leczenia pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika otrzymujących leczenie trzeciego rzutu. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yondelis w połączeniu z PLD odpowiadał profilowi bezpieczeństwa takiego połączenia. Mimo, że w grupie badanej liczba ciężkich działań niepożądanych była wyższa, to nie jest to wynik zaskakujący w przypadku porównania leczenia skojarzonego z monoterapią.

Podsumowując, Komitet uznał, że dodatni stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Yondelis w połączeniu z PLD pozostaje niezmienny: produkt leczniczy Yondelis został dopuszczony do stosowania w połączeniu z PLD na podstawie badania 301, którego wyniki wskazują na dodatni stosunek korzyści do ryzyka u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, a nowe badanie 3006 nie dostarczyło dowodów podważających skuteczność stosowania tych leków.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od lipca do września 2020 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

5-fluorouracyl (stosowanie miejscowe)

Abakawir

Abakawir + lamiwudyna

Abakawir + lamiwudyna + zydowudyna

Abatacept

Adalimumab

Albutrepenonakog alfa

Alergeny dla celów leczniczych; zawiera wyciąg alergenowy z pyłków 5 gatunków traw: kupkówka pospolita (*Dactylis glomerata* L.), tomka wonna (*Anthoxanthum odoratum* L.), życica trwała (*Lolium perenne* L.), wiechlina łąkowa (*Poa pratensis* L.), tymotka łąkowa (*Phleum pratense* L.), (tabletki podjęzykowe)

Alitretynoina

Allopurynol + lezynurad

Amisulpryd

Angiotensyna II

Apalutamid

Apomorfina

Asparaginaza (dla produktów rejestrowanych centralnie)

Atazanawir + kobicystat

Beklometazon + formoterol + bromek glikopironium

Benzoesan sodu + nalewka z grindelii (*Grindelia robusta* Nutt) + syrop z krzyżownicy zwyczajnej (*Polygala vulgaris* L.)

Beta-alanina

Betibeglogene autotemcel

Binimetynib

Blinatumomab

Brekspiprazol

Brotizolam

Budezonid (dla produktów rejestrowanych centralnie)

Celiprolol

Cenegermina (dla produktów rejestrowanych centralnie)

Chlorek wapnia + glukoza + chlorek magnezu sześciowodny + chlorek sodu + wodorowęglan sodu

Chlorochina + chlorowodorek proguanilu

Cinolazepam

Cyjanokobalamina + diklofenak + pirydoksyna + tiamina

Dapagliflozyna + metformina

Daunorubicyna + cytarabina

Dazabuwir, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir

Dekstran żelaza

Dienogest

Docetaksel

Domperidon

Drospirenon + estradiol

Edotretotyd

Elbaswir + grazoprewir

Elosulfaza alfa

Elotuzumab

Enkorafenib

Eptyfibatyd

Erlotynib

Ertugliflozyna

Ertugliflozyna + metformina

Ertugliflozyna + sitagliptyna

Etanercept

Etynyloestradiol + norelgestromin

Famprydyna

Fenylefryna + ketorolak

Flurbiprofen

Folitropina alfa

Glicerolu fenylomaślan

Glukagon (dla produktów rejestrowanych centralnie)

Guselkumab

Hydrokortyzon (wskazanie w niedoczynności kory nadnerczy u niemowląt, dzieci i młodzieży, dla produktów rejestrowanych centralnie)

Hydroksykobalamina (dla produktów stosowanych do leczenia zatruc chemicznych)

Hydroksymocznik (za wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)

Idarubicyna

Indakaterol

Inotersen

Inotuzumab ozogamycyny

Iwakaftor

Kannabidiol (dla produktów rejestrowanych centralnie)

Karfilzomib

Kolistymetat sodu (proszek do inhalacji)

Kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel, kłopidogrel

Kwasy tłuszczowe omega-3

L-lizyny chlorowodorek + l-argininy chlorowodorek

Landiolol

Lezynurad

Lidokaina + fenazon

Lidokaina + tlenek cynku

Lidokaina + tlenek cynku + bizmut

Liksyesnatyd

Lonoktokog alfa

Ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi

Ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy (za wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)

Lutropina alfa

Macymorelina

Meksyletyna (dla produktów rejestrowanych centralnie)

Merkaptaminy chlorowodorek (wskazanie w leczeniu cystynozy, dla leków okulistycznych)

Metamizol sodu + toluenosulfonian triacetonaminy

Metreleptyna

Neratynib

Netarsudil

Nonakog beta pegylowany

Nusinersen

Oksodotretotyd lutetu (¹⁷⁷Lu)

Omalizumab

Pegwisomant

Peramiwir

Pteryksafor

Ponatinib

Przeciwciała przeciwko wirusowi ospy wietrznej

Rawulizumab

Romosozumab

Rufinamid

Rukaparyb

Ryluzol

Sakwinawir

Seleksypag
Sertindol
Sodu fluorek (¹⁸F)
Sofosbuwir
Sonidegib
Sorafenib
Sulbaktam
Sylodosyna
Szczepionka czterowalentna przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)
Szczepionka przeciw ospie prawdziwej (żywy, zmodyfikowany wirus krowianki ze szczepu Ankara)
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (adsorbowana), 10-walentna
Szczepionka przeciw wąglikowi
Tasimelton

Tezakaftor + iwakaftor
Tibolon
Tisagenlecleucel
Toksyna botulinowa typu A
Treo sulfan (dla produktów rejestrowanych centralnie)
Turoktokog alfa pegylowany
Typranawir
Tyzanidyna
Ustekinumab
Wenetoklaks
Wismodegib
Wonikog alfa
Wyciąg z kory brzozy *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh oraz mieszaniny obu gatunków (dla produktów rejestrowanych centralnie)
Zanamiwir (dla produktów rejestrowanych centralnie)

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 2020 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.

Aflibercept (we wskazaniach okulistycznych), (PSUSA/00010020/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eylea**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną aflibercept, stosowanego w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem oraz zaburzeń widzenia.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania krwotoku siatkówkowego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako bardzo często.

Barycetynib (PSUSA/00010578/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Olumiant**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną barycetynib, stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zmiany sformułowania dotyczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, aby wskazać, że efekt ten jest zależny od dawki.

Biktegrawir + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru (PSUSA/00010695/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Biktarvy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne biktegrawir, emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany działania niepożądanego "zachowania samobójcze" na „myśli i próby samobójcze”.

Brywaracetam (PSUSA/00010447/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Briivact**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brywaracetam, stosowanego jako uzupełnienie innych leków przeciwpadaczkowych w celu leczenia napadów częściowych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu uzupełnienia informacji na temat interakcji

farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego podawania leku z kannabidiolem.

Chlorek lutetu (¹⁷⁷Lu), (PSUSA/00010391/201912), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lumark, EndolucinBeta** dopuszczonych do obrotu centralnie zawierających jako substancję czynną chlorek lutetu (¹⁷⁷Lu) oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorek lutetu (¹⁷⁷Lu) dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych do radioznakowania innych leków.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uzupełnienia informacji na temat napromieniowania nerek, a także punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia na temat mielosupresji i dodania pancytopenii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działań niepożądanych neutropenii z częstością występowania określaną jako często oraz suchości w jamie ustnej z nieznaną częstością występowania.

Dolutegrawir, dolutegrawir + abakawir + lamiwudyna, dolutegrawir + lamiwudyna (PSUSA/00010075/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Tivicay, Triumeq, Dovato**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancje czynne odpowiednio dolutegrawir, dolutegrawir, abakawir i lamiwudynę; dolutegrawir i lamiwudynę, stosowanych w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania nowych danych dotyczących przenikania dolutegrawiru do mleka kobiecego.

Fumaran dimetylu (wskazanie w łuszczycy), (PSUSA/00010647/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Skilarence**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fumaran dimetylu, stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u pacjentów dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania półpaśca jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Klofarabina (PSUSA/00000805/201912), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Evoltra, Ivozall** dopuszczonych do obrotu centralnie zawierających jako substancję czynną klofarabinę oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną klofarabinę dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* – ALL) u dzieci i młodzieży.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu dodania informacji o konieczności filtracji w podpunkcie dotyczącym sposobu podawania.

Lenalidomid (PSUSA/00001838/201912), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Revlimid, Lenalidomide Accord** dopuszczonych do obrotu centralnie zawierających jako substancję czynną lenalidomid oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lenalidomid dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (ang. *multiple myeloma* – MM). Revlimid dodatkowo wskazany jest także w leczeniu zespołów mieloplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes* – MDS), chłoniaka z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma* – MCL) i chłoniaka grudekowego (ang. *follicular lymphoma* – FL).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania nadciśnienia płucnego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt często w przypadku wszystkich działań niepożądanych oraz z częstością określaną jako rzadko w przypadku działań niepożądanych 3-4. stopnia, a także dodania ostrzeżenia na temat tego działania niepożądanego. Dla produktu leczniczego Lenalidomide Accord rekomendacja dotyczy dodatkowo usunięcia czarnego trójkąta i oświadczenia o dodatkowym monitorowaniu produktu leczniczego.

Lenwatynib (PSUSA/00010380/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lenvima, Kisplyx**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną lenwatynib, stosowanych jako leki przeciwnowotworowe

w leczeniu raka tarczycy i raka wątrobowokomórkowego (Lenvima) oraz raka nerkowokomórkowego (Kispix) u pacjentów dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego martwicy kości szczęki i żuchwy (ang. *osteonecrosis of the jaw* – ONJ) oraz ostrzeżenia na temat ryzyka wystąpienia ONJ.

Lewodopa (PSUSA/00107800/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Inbrija**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lewodopę, stosowanego w okresowym leczeniu napadów fluktuacji ruchowych (stanów OFF) u osób dorosłych z chorobą Parkinsona.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania uczucia dławienia się jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Liraglutyd (PSUSA/00001892/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Victoza**, **Saxenda**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną liraglutyd, stosowanych jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych u osób z cukrzycą typu 2 (Victoza) i do kontrolowania masy ciała u osób dorosłych z otyłością lub nadwagą (Saxenda).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o możliwości pojawienia się hipoglikemii w przypadku przedawkowania produktów zawierających liraglutyd. Dodatkowo rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL produktu leczniczego Victoza w celu umieszczenia informacji odnośnie poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych.

Nilotynib (PSUSA/00002162/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tasigna**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nilotynib, stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia odnośnie rabdomiolizy spowodowanej interakcją przy jednoczesnym podawaniu ze statynami oraz aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany częstości występowania

następujących działań niepożądanych: niewydolność serca, zapalenie płuc, niewydolność nerek.

Olaparyb (PSUSA/00010322/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lynparza**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną olaparyb, stosowanego jako lek przeciwnowotworowy w leczeniu m.in. raka jajnika, raka piersi.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego rumienia guzowego (ang. *erythema nodosum* – EN) z częstością występowania określaną jako rzadka oraz obrzęku naczynioruchowego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Patisyran (PSUSA/00010715/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Onpattro**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną patisyran, wskazanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ang. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis* – hATTR).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia odnośnie reakcji związanych z infuzją.

Pregabalina (PSUSA/00002511/202001),

(dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lyrica**, **Pregabalin Pfizer** dopuszczonych do obrotu centralnie zawierających jako substancję czynną pregabalinę oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pregabalinę dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu osób dorosłych z następującymi chorobami: ból neuropatyczny, padaczka, zespół leku uogólnionego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ryzyka depresji oddechowej związanej ze stosowaniem pregabaliny u pacjentów nieprzyjmujących jednocześnie opioidów i (lub) innych leków działających depresyjnie na centralny układ nerwowy, bez czynników ryzyka jak również u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, na przykład ze współistniejącym upośledzeniem czynności układu oddechowego i(lub) otrzymujących leki działające depresyjnie na OUN. Rekomendacja doty-

czy również aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania depresji oddechowej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Sarilumab (PSUSA/00010609/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kevzara**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sarilumab, wskazanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu zmiany aktualnego ostrzeżenia dotyczącego perforacji przewodu pokarmowego, by odzwierciedlić zgłaszane przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów z zapaleniem uchyłków jelitowych lub bez zapalenia uchyłków jelitowych stosujących produkt leczniczy Kevzara. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania perforacji przewodu pokarmowego jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

Sekukinumab (PSUSA/00010341/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cosentyx**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sekukinumab, stosowanego w leczeniu następujących chorób: łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego zmęczenia, nudności i bólu głowy z częstością występowania określaną jako częsta.

Semaglutyd (PSUSA/00010671/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ozempic**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną semaglutyd, stosowanego jako lek przeciw cukrzycowy u osób z cukrzycą typu 2.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego reakcji nadwrażliwości: wysypki i pokrzywki, z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta. Dodatkowo rekomendacja dotyczy wprowadzenia w punkcie 4.4 ChPL informacji odnośnie poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych.

Sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą (PSUSA/00010630/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Spherox**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą, stosowanego jako lek do wypełniania ubytków chrząstki w stawie kolanowym u osób dorosłych, u których występują takie objawy jak ból i problemy z ruchomością kolana

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: infekcyjne zapalenie stawów i zwłóknienie stawów jako związane z produktem Spherox; zapalenie płuc, zatorowość płucna i krwotok jako związane z zabiegiem chirurgicznym oraz zapalenie tkanki łącznej i zapalenie kości i szpiku jako związane i z produktem Spherox i z zabiegiem chirurgicznym. Rekomendacja dotyczy także uaktualnienia częstości występowania działań niepożądanych.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana), (PSUSA/00009263/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Prevenar 13**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego elementy 13 różnych typów bakterii *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), stosowanego w celu ochrony dzieci, osób dorosłych i starszych przed chorobą inwazyjną, zapaleniem płuc i ostrym zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez bakterie *S. pneumoniae*.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania reakcji anafilaktycznej u dzieci powyżej 5 roku życia i dorosłych.

Woretygen neparwówek (PSUSA/00010742/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Luxturna**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną woretygen neparwówek, wskazanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zmętnienia w ciełe szklistej jako działania niepożądanego 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 2020 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.

Bendamustyny chlorowodorek (PSUSA/00003162/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bendamustynę, wskazanych w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej, chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu oraz w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML) oraz nieczerniakowego raka skóry.

Fenylefryna (preparaty stosowane do oczu) (PSUSA/00010402/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych stosowanych w okulistyce zawierających jako substancję czynną fenylefrynę, wskazanych w zabiegach diagnostycznych i operacyjnych na oku jako środek poszerzający źrenicę i zwężający naczynia, w zapaleniu przedniego odcinka błony naczyniowej ze zrostami.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL w celu dodania informacji o przeciwwskazaniu stosowania ww. leków u dzieci w wieku od 12 do 18 lat. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.3 i 4.4. ChPL, w celu sprecyzowania przedziałów wiekowych dotyczących przeciwwskazania do stosowania u dzieci.

Jopamidol (PSUSA/00001771/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jopamidol, wskazanych do wzmocnienia kontrastu w procedurach diagnostycznych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. *severe cutaneous adverse reactions* – SCAR) oraz dodania jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP). Ponadto rekomendacja dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL jako działań niepożądanych hemiplegii oraz zespołu Kounisa, oba z nieznaną częstością występowania.

Kamfosulfonian kodeiny z benzoesanem sodu, kamfosulfonian kodeiny z sulfogwajakolem i wyciągiem z grindelii (*Grindelia robusta* Nutt), (PSUSA/00010542/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktów zawierających jako substancje czynne kamfosulfonian kodeiny i benzoesan sodu, a także kamfosulfonian kodeiny, sulfogwajakol i wyciąg z grindelii, stosowanych w objawowym leczeniu drażniącego, nieproduktywnego kaszlu.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat ryzyka rozwoju zależności, a także nadużywania i stosowania ww. leków niezgodnie z przeznaczeniem.

Lewonorgestrel z etynyloestradiolem oraz etynyloestradiał (combination pack) (PSUSA/00010442/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne lewonorgestrel z etynyloestradiolem oraz etynyloestradiał (tzw. combination pack), stosowanych jako doustna antykoncepcja.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat obrzęku naczynioruchowego. Ponadto rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktów 4.3, 4.4 i 4.5 ChPL, aby dodać lub zmienić przeciwwskazanie odnośnie bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych.

Pankuronium (PSUSA/00002275/201912)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pankuronium, wskazanych jako środki zwiotczające mięśnie szkieletowe podczas znieczulenia ogólnego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o pooperacyjnych powikłaniach płucnych i miopatii oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania miopatii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Wieloantybiotykooporne zarodniki *Bacillus clausii* (PSUSA/00000284/201911)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających wieloantybiotykooporne zarodniki *Bacillus clausii*, stosowanych w celu uzupełnienia mikroflory jelitowej podczas infekcji, w trakcie leczenia antybiotykami lub chemioterapeutykami, a także w przypadku choroby żołądkowo-jelitowej związanej z zatruciem lub dysbiozą jelitową.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości wystąpienia poważnych stanów związanych z zakażeniem bakterią *Bacillus clausii* u pacjentów z obniżoną odpornością lub ciężko chorych, a także u wcześniaków oraz dodania wytycznych dotyczących oceny klinicznej z odniesieniem do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do istniejącego ostrzeżenia na temat bakteriemii informacji o posocznicy i sepsie, a także wprowadzenie odpowiedniego odniesienia do punktu 4.4 ChPL.

Żelazo (preparaty do podania pozajelitowego, z wyjątkiem dekstranu żelaza) (PSUSA/00010236/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych do podania drogą pozajelitową zawierających jako substancję czynną żelazo (za wyjątkiem dekstranu żelaza), stosowanych w leczeniu niedoboru żelaza potwierdzonym badaniami laboratoryjnymi i w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności doustnych preparatów żelaza.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania krzywicy hipofosfatemicznej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania oraz dodania ostrzeżenia i środków ostrożności dotyczących tego działania niepożądanego.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od lipca do września 2020 r.

Xonvea – doksylaminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek, IE/H/0963/001 (wcześniej UK/H/7015/001/MR)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Xonvea i obejmowała ocenę danych w okresie od 1 lutego 2018 r. do 31 stycznia 2019 r.

Produkt leczniczy Xonvea został zarejestrowany do stosowania w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet ciężarnych, gdy brak jest odpowiedzi na tradycyjne leczenie. Jako substancje czynne lek zawiera połączenie doksylaminy i pirydoksyny.

W okresie sprawozdawczym zgłaszano działania niepożądane uznane za zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Xonvea, nie zidentyfikowano żadnych sygnałów bezpieczeństwa w czasie trwania, aktualnie już zamkniętego, wielośrodowego badania klinicznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa leku Xonvea. Na prośbę FDA zaktualizowano druki informacyjne w celu dodania informacji o możliwym wpływie leku na wyniki badania przesiewowego moczu na obecność metadonu, opiatów i fencyklidyny (PCP).

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że nie pojawiły się żadne nowe istotne informacje mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xonvea oraz że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne połączenie doksylaminy i pirydoksyny pozostaje niezmienny.

Itulazax – standaryzowany wyciąg alergenowy z brzozy białej (*Betula verrucosa*), DE/H/4908/001/DC

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Itulazax i obejmowała ocenę danych w okresie od 3 lipca 2019 r. do 2 stycznia 2020 r. Produkt leczniczy Itulazax zawiera wyciąg alergenowy pyłku brzozy. Lek ma postać liofilizatu doustnego, jest podobny do tabletki, ale bardziej miękki i wchłania się do ustroju po umieszczeniu go pod językiem. Wskazany jest do leczenia alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, (brzoza, olcha, grab, leszczyna, dąb, buk). Lek jest

stosowany u dorosłych pacjentów, których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy.

W okresie sprawozdawczym zidentyfikowano jeden nowy sygnał bezpieczeństwa – łysienie, który został odrzucony i zamknięty. Dwa kolejne zarejestrowane sygnały, które są w trakcie oceny, to nudności i duszność. Istotnym potencjalnym zagrożeniem dla produktu leczniczego Itulazax jest ostre zaostrzenie objawów astmy oraz eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis* – EE).

W świetle przedstawionych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że nie pojawiły się żadne nowe istotne informacje mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Itulazax, a stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy pozostaje niezmienny.

Materiały źródłowe:

1. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_referral/field_ema_ref_status/european-commission-final-decision-133/field_ema_ref_is_safety/1
2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_document-psusa?sort=field_ema_public_date&order=desc
3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/ema_group_types/ema_document-psusa?sort=field_ema_public_date&order=desc
4. <http://www.hma.eu/350.html>
5. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm>

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w okresie od lipca do września 2020 r.

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

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from July 2020 to September 2020.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 6-9 lipca 2020 r.

Lisdeksamfetamina — wydłużenie odstępu QT i arytmia serca (EPITT nr 19533)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano ostrzeżenie na temat ryzyka wydłużenia odstępu QT u niektórych pacjentów po zastosowaniu lisdeksamfetaminy oraz dodano wydłużenie odstępu QT jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa: adalimumab; certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliksymab — mięsak Kaposiego (EPITT nr 19480)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane w kategorii „Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym

torbiele i polipy)”: mięsak Kaposiego, z nieznaną częstością występowania.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 31 sierpnia - 3 września 2020 r.

Abirateron — reakcja anafilaktyczna (EPITT nr 19535)
Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: reakcja anafilaktyczna z nieznaną częstością występowania.

Fluorochinolony do stosowania ogólnego i wziewnego — niedomykalność zastawki serca, rozwarstwienie tętnicy szyjnej oraz tętniak i rozwarstwienie aorty (EPITT nr 19522)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania informacji na temat niedomykalności zastawki serca,

zgłaszanych przypadków tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłanych pęknięciem, oraz przypadków niedomykalności zastawek serca.

Rekomendacja dotyczy leków zawierających jako substancje czynne: cyprofloksacynę, delafloksacynę, lewofloksacynę, lomefloksacynę, moksyfloksacynę, norfloksacynę, ofloksacynę, pefloksacynę, prulifloksacynę, rufloksacynę.

Interferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a

— choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (EPITT nr 19532)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: zapalenie nerwu wzrokowego z nieznaną częstością występowania.

Pomalidomid — postępująca wieloogniskowa

leukoencefalopatia (EPITT nr 19546)

Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy uzupełnić o informację na temat postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii – PWL (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML).

Materiały źródłowe:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie

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

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

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

Na stronie internetowej Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow/dzialanie-niepozadane-0> znajdziecie Państwo dwa typy formularzy zgłoszeniowych. Jeden przeznaczony dla osób wykonujących zawody medyczne, drugi dla pacjentów ich rodzin i opiekunów.

Na naszej stronie internetowej:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wypeelniania_formularzy_NDL.pdf znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz.

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

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

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

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

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow/leki-podlegajace-dodatkowemu-monitorowaniu>.