

Vol.13 NR1 2018  
ISSN: 1896-3102



punktacja MNiSW

## Redaktor naczelny

Grzegorz Cessak

## Zastępca redaktora naczelnego

### Rzecznik Urzędu

Wojciech Łuszczyna  
[rzecznik@urpl.gov.pl](mailto:rzecznik@urpl.gov.pl)

### Sekretarz Redakcji

Katarzyna Krzywiec  
[alm.kk@urpl.gov.pl](mailto:alm.kk@urpl.gov.pl)

### Redaktor techniczny

Oleg Burdzenia  
[alm.dtp@urpl.gov.pl](mailto:alm.dtp@urpl.gov.pl)

### Zespół redakcyjny

Agata Andrzejewska  
Krystyna Gryz  
Barbara Jaworska-Łuczak  
Anna Kalita  
Joanna Kmiecik-Grudzień  
Marcin Kołakowski  
Ewa Leciejewicz-Ziemecka  
Elżbieta Maciejewska  
Agata Maciejczyk  
Sebastian Migdałski  
Lidia Retkowska-Mika  
Jerzy Szewczyński

### Rada Naukowa

dr hab. Ewa Bałkowiec-Iskra  
dr n. med. Tomasz Bochenek  
dr hab. Adam Fronczak  
prof. dr hab. Kazimierz Głowniak  
prof. dr hab. Jan Ludwicki  
prof. dr hab. Jan Pachecka  
prof. dr hab. Andrzej Stańczak

### Prenumerata

Aby zamówić prenumeratę **Almanachu** na rok 2018 należy wypełnić formularz zamówienia zamieszczony na stronie internetowej Urzędu ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)), następnie wysłać zamówienie drogą mailową lub faksem oraz dokonać wpłaty przelewem na rachunek:

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne  
ul. Długa 16, 00-238 Warszawa  
Millennium S.A.

nr konta 29 1160 2202 0000 0000 2770 0281

Na poleceniu przelewu lub przekazie koniecznie należy podać tytuł czasopisma oraz adres, na który ma być wysłane.

Wszelkie dodatkowe pytania w sprawie prenumeraty prosimy kierować:

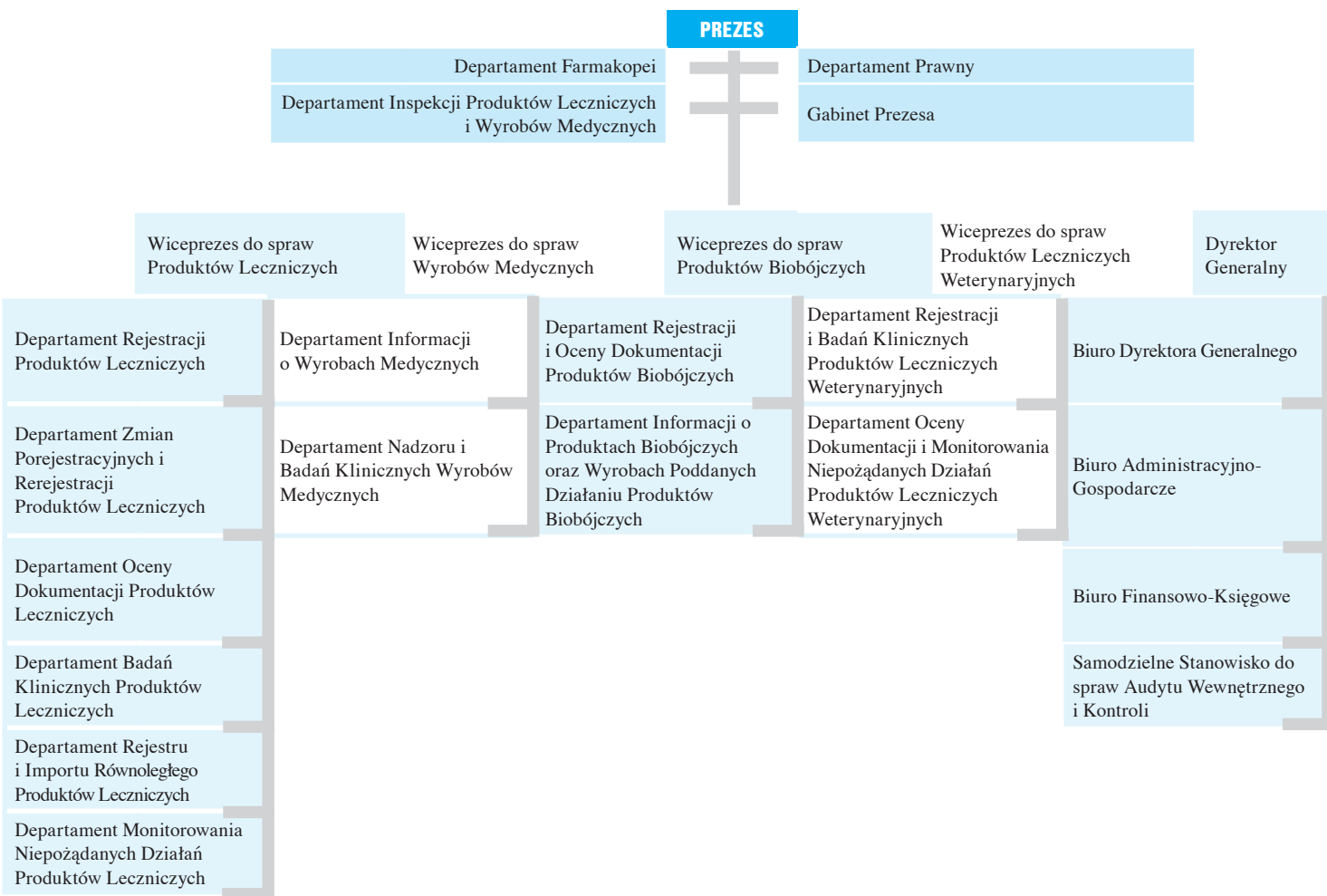
na adres mailowy: [alm.prenumerata@urpl.gov.pl](mailto:alm.prenumerata@urpl.gov.pl)  
lub prosimy o kontakt PTFarm: +48 22 8317963

### Adres redakcji

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
[alm.redakcja@urpl.gov.pl](mailto:alm.redakcja@urpl.gov.pl)  
+48 22 4921131

- 3 **Od Prezesa**  
*Grzegorz Cessak*
- 4 **Relata refero**  
*Wojciech Łuszczyna*
- 7 **Komunikaty Urzędu**
- 22 **Aktualności**
- 28-64 **Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych nr 1/2018 (15)**
- 28 **Wprowadzenie**  
*Grzegorz Cessak*
- 29 **Niepożądane działania leków jako przyczyna przyjęć do szpitala pacjentów w podeszłym wieku**  
*Agata Maciejczyk, Magdalena Jabłońska*
- 41 **Proces podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa – na przykładzie gadolinowych środków cieniujących**  
*Agata Maciejczyk*
- 47 **Informacja dotycząca zawieszenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobie (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji**
- 50 **Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii**  
*Julita Włosowska*
- 64 **Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie**
- 65 **β-Blokery (leki β-adrenolityczne)**  
*Małgorzata Staninska*
- 70 **Roła homocysteiny w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego – nowe spojrzenie na witaminę B<sub>12</sub>**  
*Piotr Andrzej Szoka, Paweł Łukasz Szoka*
- 74 **Ocena środowiskowych zagrożeń zdrowotnych - aktualizacja**  
*Krzysztof L. Krzysztyniak*

# SCHEMAT ORGANIZACYJNY URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH



## Raport roczny Prezesa Urzędu za rok 2017

Grzegorz Cessak

*Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Wiceprzewodniczący Rady Zarządzającej Europejskiej Agencji Leków (EMA)*

Uprzejmie informuję, iż ukazał się *Raport roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych za 2017* stanowiący sprawozdanie roczne z działalności kierowanej przeze mnie jednostki. Raport roczny będący dwujęzyczną, polsko-angielską, drukowaną publikacją składany jest ministrowi właściwemu do spraw zdrowia, na podstawie art. 25 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych. Standardem wśród agencji europejskich zajmujących się rejestracją w szczególności produktów leczniczych i wyrobów medycznych jest wymiana informacji dotyczących prowadzonej działalności, w tym raportów rocznych, co stanowi przyjętą praktykę w tym zakresie i jest elementem polityki transparentności i przejrzystości działań.

*Raport roczny Prezesa Urzędu* obejmuje informacje podsumowujące roczną działalność statutową jednostki w obszarach rejestracji produktów leczniczych, produktów leczniczych weterynaryjnych, wy-



robów medycznych oraz produktów biobójczych.

Dodatkowo *Raport roczny* zawiera dane dotyczące inspekcji badań klinicznych produktów leczniczych (w tym produktów leczniczych weterynaryjnych) i wyrobów medycznych oraz kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (w tym produktów leczniczych weterynaryjnych), Farmakopei Polskiej, a także działań w zakresie współpracy międzynarodowej.

Ponadto w dokumencie zawarte są informacje dotyczące kwestii finansowych, kadrowych, organizacyjnych oraz administracyjnych Urzędu, jak również realizowanych działań informacyjnych w ramach prowadzonej przez Urząd Kampanii „Lek Bezpieczny”.

Uprzejmie informuję, iż *Raport roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* udostępniany jest również na stronie internetowej Urzędu: <http://urpl.gov.pl/pl/urzad/raport-roczny>.

Zachęcam Państwa do zapoznania się z publikacją i życzę miłej lektury.

Prezes Urzędu

Grzegorz Cessak

## Relata refero

Wojciech Łuszczyna

Zastępca redaktora naczelnego

Rzecznik Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Rok 2018 jest rokiem jubileuszowym, przebiegającym pod znakiem obchodów stulecia Odrodzonego Państwa Polskiego – Rzeczypospolitej Polskiej. Po 123 latach niewoli, kiedy to Polska nie istniała na mapach, a jedynie w sercach Polaków Nadszedł Dzień Wolności. Obchodzimy to wydarzenie symbolicznie w dniu 11 listopada, w dniu przyjazdu Naczelnika Józefa Piłsudskiego z Magdeburga do Warszawy. Należy jednak pamiętać, że dla Polski i Polaków rozpoczęła się wojna o granice nowoutworzonego państwa, praktycznie zakończona wyzwoleniem Wilna z rąk okupanta w roku 1922. Mimo toczących się na prawie wszystkich granicach wojen energicznie przystąpiono do odbudowy i scalania wszystkich zaborów. Była to praca niezwykle ciężka, ale zakończona sukcesem. Dotyczyła ona również farmacji i medycyny. Rocznicę tę uczymy specjalnie uroczyście pod koniec roku.

Ale – wróćmy do bieżącego numeru. Zamieściliśmy w nim obszerny **Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych nr 1/2018 (15)**, który otwiera artykuł **Niepożądane działania leków jako przyczyna przyjęć do szpitala pacjentów w podeszłym wieku**. Ludzie w wieku podeszłym są obecnie najliczniejszą subpopulacją pacjentów mającą tendencje wzrostową, zarówno w liczbach bezwzględnych, jak i procentowo. Problemy związane z tą grupą nie wynikają tylko z procesów chorobowych, ale nakłada się na to zaburzenia homeostazy i odporności, wynikające z pogarszającej się pracy wszystkich organów, w tym biorących udział w metabolizmie leków (m.in. wątroba, nerki). Cechą charakterystyczną jest polipragmazja, która jest związana z wielochorobowością. Połączenie dwóch czynników: zmniejszenia aktywności organów czynnych metabolicznie i polipragmazja mogą prowadzić do wystąpienia licznych i ciężkich npl. Należy pamiętać, że dodatkowym obciążeniem dla leczonego jest niewielka ilość badań klinicznych, prowadzonych w tej grupie pacjentów i bardzo liczne nieprawidłowości w przyjmowaniu leków, wynikające z wieku pacjenta i/lub niedostatecznej nad nim opieki - szacuje się, że od 30 do 50% pacjentów z chorobami przewlekłymi przyjmując leki nie stosuje się do wskazówek lekarza. Artykuł przedstawia

grupy leków najczęściej powodujących npl, niebezpieczne interakcje – dane te poparte są konkretnymi przypadkami klinicznymi.

**Proces podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa – na przykładzie gadolinowych środków cieniujących** to kolejny artykuł BBPL, będący podsumowaniem toczących się w ostatnich latach przedmiotem obrad Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), których przedmiotem były gadolinowe środki cieniujące, stosowane głównie w diagnostyce OUN. Na podstawie obserwacji zgłoszeń ndl oraz badań wydał zalecenia co do dalszego stosowania preparatów zawierających gadolin, zmieniając zalecenia dla większości produktów. Dla części z nich zastosowano zawieszenie ważności pozwoleń - gdy uznano, że korzyści z ich stosowania nie usprawiedliwiają narażenia pacjentów na znane ryzyko.

**Informacja dotycząca zawieszenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobie (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji** jest efektem działań Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), która poparła zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) dotyczące zawieszenia na terenie Unii Europejskiej pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobie (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji. Powyższe produkty lecznicze służą do zastępowania osocza i wyrównywania strat objętości wewnątrznaczyniowej po nagłej utracie krwi, w przypadku, gdy leczenie alternatywnymi produktami leczniczymi znanymi jako „krystaloidy” nie jest wystarczające. Zawieszenie ważności pozwoleń dla powyższych produktów leczniczych następuje z powodu ciężkiego ryzyka uszkodzenia nerek i śmierci w określonej populacji pacjentów.

Artykuł **Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii** prezentuje stresz-

czenia 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 października do grudnia 2017 r.

**BBPL kończy Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie.**

Kontynuujemy cykl artykułów **Losy leków w środowisku** drukując część szóstą omawiającą **Beta-Blokery (leki beta-adrenolityczne)** – z której wynika, że enancjomery, ich metabolity i produkty transformacji jako zanieczyszczenia mogą mieć negatywny wpływ na żywe organizmy, ekosystemy i ostatecznie na zdrowie publiczne.

**Rola homocysteiny w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego – nowe**

**spojrzenie na witaminę B12.** Homocysteinowa jest endogennym aminokwasem siarkowym; mimo iż nie pełni roli budulcowej jej wzrost stężenia jest jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Prawidłowy poziom homocysteiny jest szczególnie istotny u pacjentów

z cukrzycą, bowiem może mieć on również znaczenie w profilaktyce powikłań przewlekłej hiperglikemii, więc stosowanie preparatów zawierających witaminę B12 czy kwas foliowy może mieć szczególne znaczenie profilaktyczne w wybranych grupach pacjentów.

Do przeważających problemów zdrowotnych w Unii Europejskiej, jak to wynika z wskaźników liczby lat pozostawania w niepełnosprawności (DALY), należą choroby nieinfekcyjne. Jakościowa i ilościowa **Ocena środowiskowych zagrożeń zdrowotnych**, przedstawiona w artykule, jest możliwa dzięki wprowadzeniu odpowiednich narzędzi i precyzyjnych „jednostek zagrożenia”, do których należy ryzyko względne (RR), iloraz szans (OR) i współczynnik zagrożenia (HR). W celu monitorowania środowiskowego ryzyka raka przyjęto współczynnik narażenia (MOE). W bezpośrednim biomonitorowaniu człowieka (HBM) przyjęto równoważniki biomonitorowania (BEs) oraz graniczne wartości narażenia zawodowego (OELs) dla różnych ksenobiotyków.

Dotarliśmy już do końca bieżącego numeru; liczymy, że przyniesie on Państwu wiele potrzebnych informacji. Zapraszamy na łamy – nie tylko jako Czytelników ale także jako Autorów.



# KORUPCJA

## SZKODZI ZDROWIU

Kampania realizowana w ramach „Rządowego Programu Przeciwdziałania Korupcji na lata 2014-2019”



Ministerstwo Zdrowia

## Informacja

z dnia 3 stycznia 2018 r.

### w sprawie wydawnictw archiwalnych Farmakopei Polskiej (FP VI – FP X)

Informuje się, że od dnia 3 stycznia 2018 r. dystrybucja archiwalnych, niżej wymienionych wydawnictw Farmakopei Polskiej, prowadzona jest w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Suplement 2016 do Farmakopei Polskiej wydanie X (Suplement 2016 FP X) – cena brutto 358,05 zł

Suplement 2015 do Farmakopei Polskiej wydanie X (Suplement 2015 FP X) – cena brutto 237,30 zł

Suplement 2013 do Farmakopei Polskiej wydanie IX (Suplement 2013 FP IX) – cena brutto 147,00 zł

Suplement 2012 do Farmakopei Polskiej wydanie IX (Suplement 2012 FP IX) – cena brutto 90,30 zł

Suplement 2010 do Farmakopei Polskiej wydanie VIII (Suplement 2010 FP VIII) – cena brutto 404,25 zł

Suplement 2009 do Farmakopei Polskiej wydanie VIII (Suplement 2009 FP VIII) – cena brutto 189,00 zł

Suplement 2007 do Farmakopei Polskiej wydanie VII (Suplement 2007 FP VII) – cena brutto 73,50 zł

Farmakopea Polska wydanie VII tom I (tom I FP VII) – cena brutto 262,50 zł

Suplement 2005 do Farmakopei Polskiej wydanie VI (Suplement 2005 FP VI) – cena brutto 63,00 zł

Farmakopea Polska wydanie VI (FP VI 2002) – cena brutto 241,50 zł

Sprzedaż realizowana będzie z odbiorem osobistym lub w formie wysyłkowej, zgodnie z załączonym *Formularzem zamówienia* (dostępnym na [www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl); zakładka FARMAKOPEA). Zamówienia można składać na adres [farmakopea@urpl.gov.pl](mailto:farmakopea@urpl.gov.pl) przy użyciu ww. *Formularza zamówienia*.

Dostawa książki nastąpi po uiszczeniu przez Zamawiającego należności z tytułu kupna określonych pozycji FP, na rachunek bankowy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: 30 1010 1010 0094 1022 3100 0000.

Faktura zostanie dołączona do przesyłki lub zostanie przekazana przy odbiorze osobistym.

Jednocześnie przypomina się, że dystrybucję aktualnego wydania XI Farmakopei Polskiej (FP XI 2017), w wersji książkowej i elektronicznej, prowadzi Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne.

## Informacja

z dnia 8 stycznia 2018 r.

### w sprawie uzupełnień do bazy EDQM Standard Terms i wydawnictwa ALMANACH (numer specjalny z lipca 2007)

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych podaje poniżej polską wersję terminów standardowych postaci leku, dróg podania, łączonych terminów standardowych i terminów standardowych dla zestawów, wprowadzoną do elektronicznej bazy EDQM *Standard Terms* w styczniu 2018 r.

Poniższe terminy stanowią jednocześnie dalszą aktualizację wydawnictwa ALMANACH numer specjalny z lipca 2007 r. (wraz z Informacjami Prezesa Urzędu z dnia 27 lipca 2009 r., z dnia 23 kwietnia 2010 r., z dnia 6 października 2010 r., z dnia 22 grudnia 2010 r., z dnia 13 maja 2011 r., z dnia 11 lipca 2011 r., z dnia 21 listopada 2011 r., z dnia 23 maja 2012 r., z dnia 26 czerwca 2012 r.,

z dnia 12 września 2012 r., z dnia 7 stycznia 2013 r., z dnia 25 czerwca 2013 r., z dnia 10 października 2013 r., z dnia 17 grudnia 2013 r., z dnia 18 lipca 2014 r., z dnia 9 października 2014 r., z dnia 21 kwietnia 2015 r., z dnia 13 lipca 2015 r., z dnia 9 listopada 2015 r., z dnia 28 kwietnia 2016 r., z dnia 19 lipca 2016 r., z dnia 13 grudnia 2016 r. i z dnia 10 maja 2017 r.).

#### I. Terminy standardowe postaci leku

*Lyophilisate for ocular nasal suspension/use in drinking water* (Vet.) – Liofilizat do sporządzania zawiesiny na oczy i nozdrza/do podania w wodzie do picia (Wet.)

*Powder for bee-hive dispersion* (Vet.) – Proszek do sporządzania dyspersji do stosowania w ulu (Wet.)

*Solution for bee-hive dispersion (Vet.)* – Roztwór do sporządzania dyspersji do stosowania w ulu (Wet.)

*Sublingual powder* – Proszek podjęzykowy

*Transdermal ointment* – Maść przezskórna

### III. Terminy standardowe dróg podania

*Transmammary* – Przez gruczoł mleczny

*Transplacental* – Przezłożyskowo

### V. Łączone terminy standardowe

*Cutaneous solution in single-dose container* – Roztwór na skórę w pojemniku jednodawkowym

*Eye drops, emulsion in single-dose container* – Krople do oczu, emulsja w pojemniku jednodawkowym

*Powder and solution for bee-hive dispersion (Vet.)* – Proszek i roztwór do sporządzania dyspersji do stosowania w ulu (Wet.)

### Terminy standardowe dla zestawów

*Film-coated tablet + pessary* – Tabletki powlekane + globulki

## Informacja

z dnia 12 stycznia 2018 r.

### w sprawie wyjaśnień dotyczących wdrożenia zapisów decyzji Komisji z dnia 23 listopada 2017 r. o gadolinowych środkach kontrastowych

W związku z decyzją wykonawczą Komisji z dnia 23 listopada 2017 r. dotyczącą, w ramach art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu środków kontrastowych stosowanych u ludzi zawierających gadolin i co najmniej jedną z następujących substancji czynnych: „kwas gadobenowy, gadobutrol, gadodiamidum, kwas gadopentetowy, kwas gadoterowy, gadoteridoł, gadowersetamid i kwas gadoksetowy” oraz w związku z komunikatem do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. pragnę wyjaśnić, że zgodnie z art. 3 ww. decyzji państwo członkowskie może odroczyć zawieszenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku IB, jeżeli uzna dany produkt leczniczy za kluczowy. Biorąc

pod uwagę ocenę potencjalnie niespełnionej potrzeby medycznej oraz dostępność odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych została podjęta decyzja o odroczeniu zawieszenia ważności pozwoleń na okres 12 miesięcy od daty przyjęcia decyzji wykonawczej Komisji z dnia 23 listopada 2017 r.

W związku z powyższym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych:

- Magnevist, Dimeglumini gadopentetas, roztwór do wstrzykiwań, 469 mg/ml, podmiot odpowiedzialny Bayer AG, nr pozwolenia 00602,
- Omniscan, Gadodiamidum, roztwór do wstrzykiwań, 0,5 mmol/ml, podmiot odpowiedzialny GE Healthcare AS, nr pozwolenia 03719, pozostają ważne do listopada 2018.

## Biuletyn Roczny Produktów Leczniczych 2017

**Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, już od piętnastu lat, czyli samego początku swojego istnienia pracuje na rzecz zapewnienia ochrony zdrowia społeczeństwa. To właśnie ta misja, kształtuje nasze priorytety i szczegółowe cele naszego działania.

Naszym nadrzędnym zadaniem, bez wątpienia, jest zapewnienie obywatelom dostępu do bezpiecznych i skutecznych produktów leczniczych, jako Urząd stoimy bowiem na straży bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii. Zarówno kierownictwo URPL, W-MiPB a także wszyscy pracownicy, naszego Urzędu,

dokładają wszelkich starań by powierzone zadania wykonywać sumiennie, terminowo i z zachowaniem najwyższych standardów. Efekty tych starań dostrzegam w każdym działaniu, kierowanego przeze mnie Urzędu, a w minionym 2017 roku wielokrotnie stanowiły dla mnie powód do zadowolenia i dumy.

Od 12 stycznia 2017 roku polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych razem z litewską Państwową Agencją Kontroli Leków prowadzą finansowany ze środków Unii Europejskiej projekt współpracy bliźniaczej: „Wsparcie dla agencji



mołdawskiej w zakresie produktów leczniczych i wyrobów medycznych jako regulatora w dziedzinie produktów leczniczych, wyrobów medycznych i działań farmaceutycznych.” Ogólnym celem projektu jest pełna i prawidłowa implementacja dorobku prawnego Unii Europejskiej w zakresie produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz przygotowanie agencji mołdawskiej (MMDA) do przystąpienia do sieci agencji regulacyjnych jako równoprawnego partnera - aby to osiągnąć polscy i litewscy eksperci przez 24 miesiące mają przekazywać swoją wiedzę i europejskie doświadczenie eksperckie by wzmocnić funkcjonowanie MMDA w zakresie wytwarzania produktów leczniczych, wprowadzania do obrotu, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dystrybucji i wyceny oraz wyrobów medycznych w zakresie nadzoru rynku, monitorowania i rejestracji, jak również w kwestii badań klinicznych i aktywności farmaceutycznej.

W 2017 roku Urząd również zaznaczył swoje zaangażowanie w budowanie globalnego systemu regulacyjnego doprowadzając do sformalizowania już istniejącej praktycznej współpracy z Urzędem ds. Leków Wietnamu, z japońskim Ministerstwem Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej oraz Agencją ds. Leków i Wyrobów Medycznych jak również z Mołdawską Agencją Leków i Wyrobów Medycznych. Ponadto Urząd został przyjęty jako członek stowarzyszony do Międzynarodowej Koalicji Regulatorów Produktów Leczniczych.

Natomiast w skali europejskiej wydarzeniem absorbującym uwagę i realną pracę przedstawicieli Urzędu był proces wyboru nowej siedziby Europejskiej Agencji Leków poprzedzony wieloma miesiącami przygotowań oraz implikujący na przyszłość dalsze wysiłki, szczególnie w ramach Rady Zarządzającej EMA, której jestem Wiceprzewodniczącym.

Jednym z głównych zadań do realizacji w 2017 r. było sukcesywne zwiększanie roli Polski jako państwa referencyjnego (RMS) w procedurach europejskich. Cel był realizowany głównie poprzez skuteczną politykę informacyjną, zbieranie zgłoszeń i organizowanie merytorycznych spotkań z podmiotami odpowiedzialnymi. Efektem tych działań jest wzrost liczby wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, przeznaczonych do rejestracji w procedurze zdecentralizowanej z Polską, wybraną jako państwo referencyjne. 8,5% wszystkich wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych złożonych w ramach procedury zdecentralizowanej, stanowią wnioski z Polską wskazaną jako państwo referencyjne. Wartość ta jest najwyższa od czasu przystąpienia Polski do Unii Europejskiej. To niewątpliwie sukces

w roku 2017 r. i jednocześnie duże wyzwanie dla koordynatorów procedur i ekspertów oceniających.

Rok 2017 był również rokiem wyężonych prac legislacyjnych. 1 listopada 2017 r. weszła w życie ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z art. 33a ust. 1 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, dodanym ww. ustawą, Prezes Urzędu będzie wydawał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu surowca farmaceutycznego, którym może być ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywica konopi innych niż włókniste, o których mowa w załączniku nr 1 do ustawy.

Jako Prezes Urzędu otrzymałem upoważnienie do prowadzenia prac legislacyjnych nad rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wzoru wniosku oraz szczegółowego zakresu danych i wykazu dokumentów objętych wnioskiem o dopuszczenie do obrotu surowca farmaceutycznego do sporządzania leków recepturowych w postaci ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wszystkich innych wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste. Efektem przeprowadzonych prac legislacyjnych było ogłoszenie dnia 14 grudnia 2017 r. (Dz. U. 2017 r. poz. 2337) przedmiotowego rozporządzenia Ministra Zdrowia, które weszło w życie z dniem następującym po dniu ogłoszenia, tj. 15 grudnia 2017 r.

Rok 2017 to rok jubileuszowy dla Farmakopei Polskiej. W 1817 r. ukazała się bowiem na terenie Królestwa Polskiego Pharmacopoeia Regni Poloniae, uznana jako pierwsze wydanie Farmakopei Polskiej. Jednocześnie opublikowane w 2017 r. nowe XI wydanie FP to 14 publikacja tej Farmakopei, opracowana i wydana w okresie 15 lat działalności Urzędu Rejestracji.

Nieustannie dbamy też o nasz rozwój, doskonaląc procesy i podnosząc własne umiejętności i wiedzę. Aktywnie uczestniczymy w zachodzących zmianach, aby w pełni wykorzystać wynikające z nich szanse.

Od kilkunastu lat prowadzimy także nieprzerwanie akcje, mające na celu informowanie mediów, co się przekłada na edukację społeczeństwa. W tym czasie zorganizowaliśmy około 100 tematycznych konferencji prasowych dla dziennikarzy i podmiotów zainteresowanych w ramach Ogólnopolskiej akcji „Lek Bezpieczny” – w tym siedem w roku 2017. Od blisko 11 lat ukazuje się kwartalnik „Almanach URPL,

WMiPB” – pismo naukowe, punktowane przez MEN i IC, zawierające m.in. obszerny Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych. W ramach kampanii wdrożyliśmy program pilotażowy „Lek bezpieczny oczami dziecka”. Aktywnie komunikujemy się ze społeczeństwem przy pomocy wywiadów i odpowiedzi na pytania mediów tradycyjnych (około 100 w ciągu roku 2017); jesteśmy także aktywnie obecni w mediach społecznościowych.

Zapraszam do zapoznania się z krótkim podsumowaniem ubiegłego roku. Wierzę, że ta lektura przybliży Państwu naszą działalność, w obszarze dotyczącym produktów leczniczych.

Prezes Urzędu

Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak



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

*Działając w obszarach produktów leczniczych,  
wyrobów medycznych i produktów biobójczych  
chronimy zdrowie i dbamy o bezpieczeństwo społeczeństwa*



# 2017

**Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, już od piętnastu lat, czyli samego początku swojego istnienia pracuje na rzecz zapewnienia ochrony zdrowia społeczeństwa. To właśnie ta misja, kształtuje nasze priorytety i szczegółowe cele naszego działania.

Naszym nadrzędnym zadaniem, bez wątpienia, jest zapewnienie obywatelom dostępu do bezpiecznych i skutecznych produktów leczniczych, jako Urząd stoimy bowiem na straży bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii. Zarówno kierownictwo URPL, WMiPB a także wszyscy pracownicy, naszego Urzędu, dokładają wszelkich starań by powierzone zadania wykonywać sumiennie, terminowo i z zachowaniem najwyższych standardów. Efekty tych starań dostrzegam w każdym działaniu, kierowanego przeze mnie Urzędu, a w minionym 2017 roku wielokrotnie stanowiły dla mnie powód do zadowolenia i dumy.

Od 12 stycznia 2017 roku polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych razem z litewską Państwową Agencją Kontroli Leków prowadzą finansowany ze środków Unii Europejskiej projekt współpracy bliźniaczej: „Wsparcie dla agencji mołdawskiej w zakresie produktów leczniczych i wyrobów medycznych jako regulatora w dziedzinie produktów

leczniczych, wyrobów medycznych i działań farmaceutycznych.” Ogólnym celem projektu jest pełna i prawidłowa implementacja dorobku prawnego Unii Europejskiej w zakresie produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz przygotowanie agencji mołdawskiej (MMDA) do przystąpienia do sieci agencji regulacyjnych jako równoprawnego partnera - aby to osiągnąć polscy i litewscy eksperci przez 24 miesiące mają przekazywać swoją wiedzę i europejskie doświadczenie eksperckie by wzmocnić funkcjonowanie MMDA w zakresie wytwarzania produktów leczniczych, wprowadzania do obrotu, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dystrybucji i wyceny oraz wyrobów medycznych w zakresie nadzoru rynku, monitorowania i rejestracji, jak również w kwestii badań klinicznych i aktywności farmaceutycznej.

W 2017 roku Urząd również zaznaczył swoje zaangażowanie w budowanie globalnego systemu regulacyjnego doprowadzając do sformalizowania już istniejącej praktycznej współpracy z Urzędem ds. Leków Wietnamu, z japońskim Ministerstwem Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej oraz Agencją ds. Leków i Wyrobów Medycznych jak również z Mołdawską Agencją Leków i Wyrobów Medycznych. Ponadto Urząd został przyjęty jako członek stowarzyszony do Międzynarodowej Koalicji Regulatorów Produktów Leczniczych.

Natomiast w skali europejskiej wydarzeniem absorbującym uwagę i realną pracę przedstawicieli Urzędu był proces wyboru nowej siedziby Europejskiej Agencji Leków poprzedzony wieloma miesiącami przygotowań oraz implikujący na przyszłość dalsze wysiłki, szczególnie w ramach Rady Zarządzającej EMA, której jestem Wiceprzewodniczącym.

Jednym z głównych zadań do realizacji w 2017 r. było sukcesywne zwiększanie roli Polski jako państwa referencyjnego (RMS) w procedurach europejskich. Cel był realizowany głównie poprzez skuteczną politykę informacyjną, zbieranie zgłoszeń i organizowanie merytorycznych spotkań z podmiotami odpowiedzialnymi. Efektem tych działań jest wzrost liczby wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, przeznaczonych do rejestracji w procedurze zdecentralizowanej z Polską, wybraną jako państwo referencyjne. 8,5% wszystkich wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych złożonych w ramach procedury zdecentralizowanej, stanowią wnioski z Polską wskazaną jako państwo referencyjne. Wartość ta jest najwyższa od czasu przystąpienia Polski do Unii Europejskiej. To niewątpliwie sukces w roku 2017 r. i jednocześnie duże wyzwanie dla koordynatorów procedur i ekspertów oceniających.

Rok 2017 był również rokiem wyłożonych prac legislacyjnych. 1 listopada 2017 r. weszła w życie ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z art. 33a ust. 1 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, dodanym ww. ustawą, Prezes Urzędu będzie wydawał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu surowca farmaceutycznego, którym może być ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywica konopi innych niż włókniste, o których mowa w załączniku nr 1 do ustawy.

Jako Prezes Urzędu otrzymałem upoważnienie do prowadzenia prac legislacyjnych nad rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wzoru wniosku oraz szczegółowego zakresu danych i wykazu dokumentów objętych wnioskiem o dopuszczenie do obrotu surow-

ca farmaceutycznego do sporządzania leków recepturowych w postaci ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wszystkich innych wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste. Efektem przeprowadzonych prac legislacyjnych było ogłoszenie dnia 14 grudnia 2017 r. (Dz. U. 2017 r. poz. 2337) przedmiotowego rozporządzenia Ministra Zdrowia, które weszło w życie z dniem następującym po dniu ogłoszenia, tj. 15 grudnia 2017 r.

Rok 2017 to rok jubileuszowy dla Farmakopei Polskiej. W 1817 r. ukazała się bowiem na terenie Królestwa Polskiego Pharmacopoeia Regni Poloniae, uznana jako pierwsze wydanie Farmakopei Polskiej. Jednocześnie opublikowane w 2017 r. nowe XI wydanie FP to 14 publikacja tej Farmakopei, opracowana i wydana w okresie 15 lat działalności Urzędu Rejestracji.

Nieustannie dbamy też o nasz rozwój, doskonaląc procesy i podnosząc własne umiejętności i wiedzę. Aktywnie uczestniczymy w zachodzących zmianach, aby w pełni wykorzystać wynikające z nich szanse.

Od kilkunastu lat prowadzimy także nieprzerwanie akcje, mające na celu informowanie mediów, co się przekłada na edukację społeczeństwa. W tym czasie zorganizowaliśmy około 100 tematycznych konferencji prasowych dla dziennikarzy i podmiotów zainteresowanych w ramach Ogólnopolskiej akcji „Lek Bezpieczny” – w tym siedem w roku 2017. Od blisko 11 lat ukazuje się kwartalnik „Almanach URPL, WMiPB” – pismo naukowe, punktowane przez MEN i IC, zawierające m.in. obszerny Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych. W ramach kampanii wdrożyliśmy program pilotażowy „Lek bezpieczny oczami dziecka”. Aktywnie komunikujemy się ze społeczeństwem przy pomocy wywiadów i odpowiedzi na pytania mediów tradycyjnych (około 100 w ciągu roku 2017); jesteśmy także aktywnie obecni w mediach społecznościowych.

Zapraszam do zapoznania się z krótkim podsumowaniem ubiegłego roku. Wierzę, że ta lektura przybliży Państwu naszą działalność, w obszarze dotyczącym produktów leczniczych.



*dr Grzegorz Cessak*  
Prezes URPL, WMiPB

## DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTÓW LECZNICZYCH

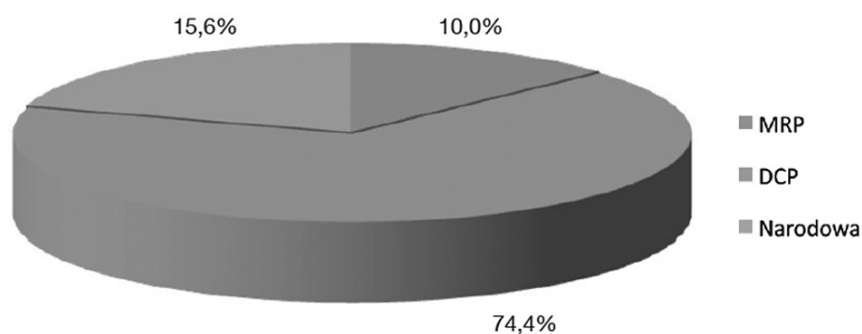
### Liczba wydanych decyzji o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, z podziałem na kody ATC

Tabela 1. Liczba wydanych decyzji o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, z podziałem na kody ATC

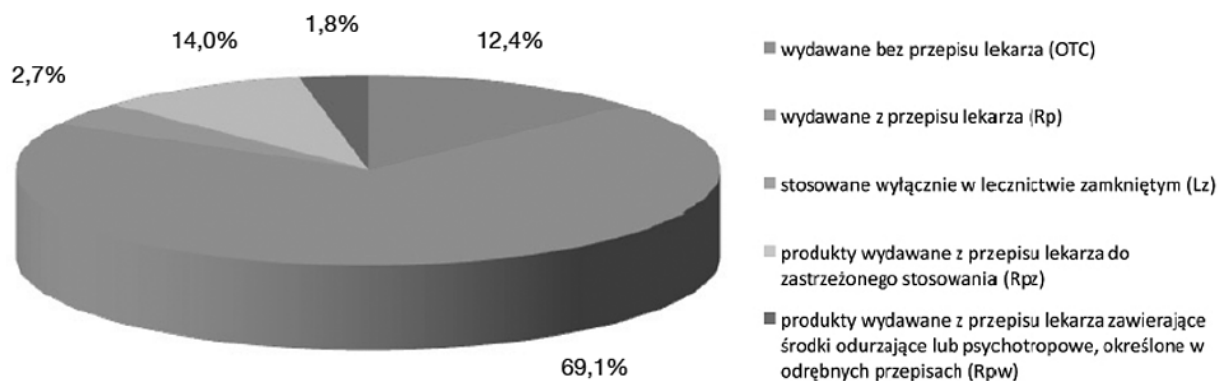
	DCP	MRP	NAR	SUMA	%
<b>Liczba pozwoleń</b>	<b>616</b>	<b>83</b>	<b>129</b>	<b>828</b>	
A – Przewód pokarmowy i metabolizm	41	6	7	54	6,5
B – Krew i układ krwiotwórczy	16	0	8	24	2,9
C – Układ sercowo-naczyniowy	133	8	30	171	20,7
D – Dermatologia	8	0	5	13	1,6
G – Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	59	7	6	72	8,7
H – Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych)	8	0	3	11	1,3
J – Leki stosowane w zakażeniach (przeciwniebezpieczne)	99	6	17	122	14,7
L – Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	54	8	6	68	8,2
M – Układ mięśniowo-szkieletowy	24	5	9	38	4,6
N – Ośrodkowy układ nerwowy	121	35	14	170	20,5
P – Leki przeciwpasożytnicze, owadobójcze i repelenty	0	0	0	0	0,0
R – Układ oddechowy	34	0	14	48	5,8
S – Narządy wzroku i słuchu	18	0	1	19	2,3
V – Różne (varia)	1	8	2	11	1,3
inne	0	0	7	7	0,8

Tabela 2. Liczba wydanych decyzji o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, z podziałem na kategorię dostępności

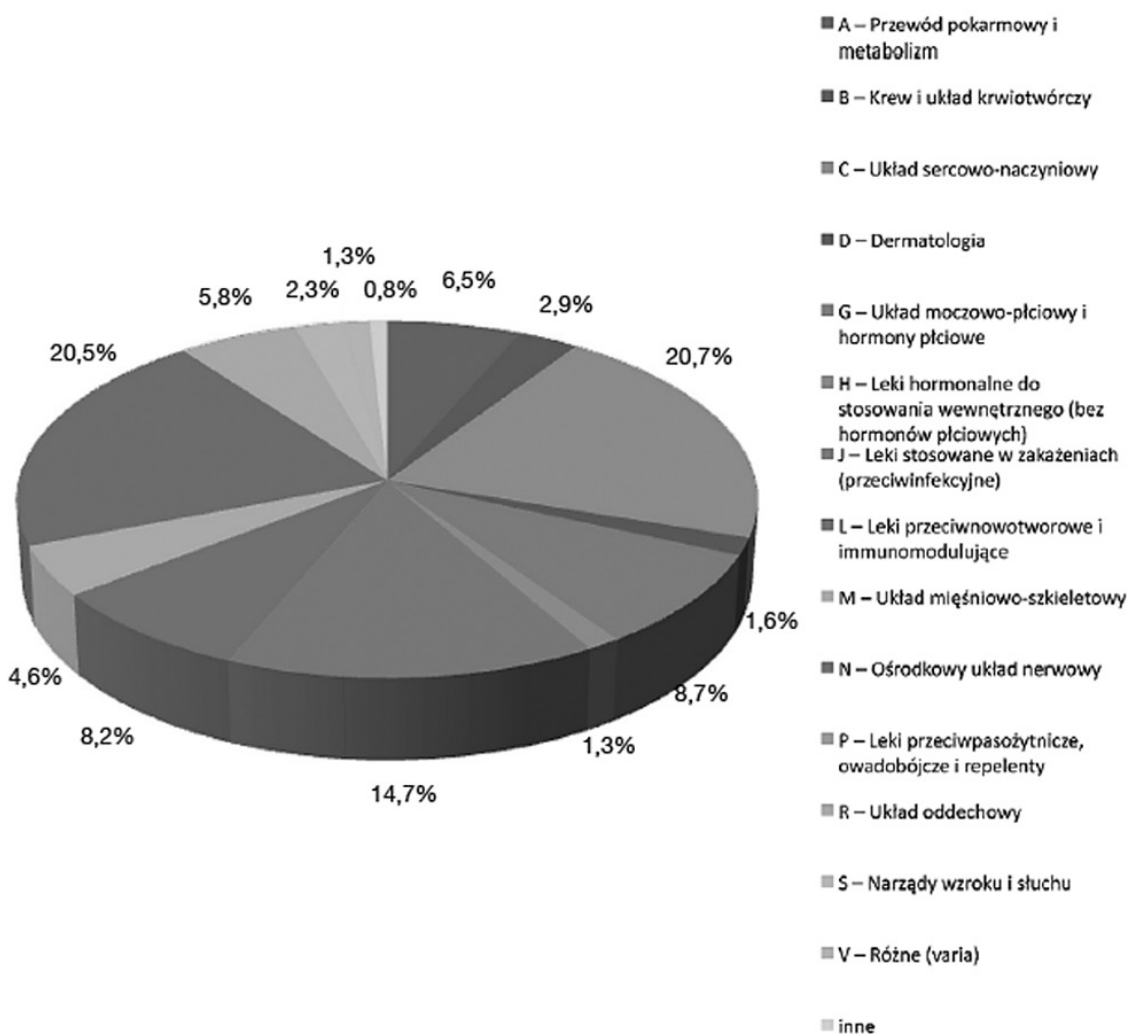
Kategoria dostępności	DCP	MRP	NAR	SUMA	%
Rp - produkty wydawane z przepisu lekarza	443	55	74	572	69,1
OTC - produkty wydawane bez przepisu lekarza	52	5	46	103	12,4
Lz - produkty stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym	8	6	1	15	1,8
Rpz - produkty wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania	100	8	8	116	14,0
Rpw - produkty wydawane z przepisu lekarza zawierające środki odurzające lub psychotropowe, określone w odrębnych przepisach	13	9	0	22	2,7



Ryc. 1. Dopuszczone w 2017 r. do obrotu produkty lecznicze według procedury



Ryc. 2. Dopuszczone w 2017 r. do obrotu produkty lecznicze w podziale na kategorie dostępności



Ryc. 3. Liczba wydanych decyzji o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, z podziałem na kody ATC

## ZMIANY POREJESTRACYJNE

W 2017 roku zostało złożonych do Urzędu 13591 wniosków o zmiany porejestracyjne w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu i dokumentacji stanowiącej podstawę wydania pozwoleń. Wnioski zawierały **26186** zmian porejestracyjnych dla produktów leczniczych zarejestrowanych zarówno w procedurze narodowej jak i procedurach europejskich.

W ramach zadań statutowych Departament dokonał 398 zmian podmiotu odpowiedzialnego.

W ubiegłym roku Departament Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji przyjął 483 wnioski o przedłużenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz 404 wnioski o skrócenie ważności ww. pozwolenia.

## BADANIA KLINICZNE

Zarejestrowane badania – **453**, w tym **14** badań niekomercyjnych (co stanowi około 3% wszystkich zarejestrowanych). Przeważają badania III (około 60 %) i II fazy (29 %).

Najwięcej zarejestrowanych badań (ponad 25 %) dotyczy produktów leczniczych stosowanych w onkologii.

Od stycznia 2015 roku Urząd bierze udział w Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). Jest to wspólna ocena dokumentacji badań klinicznych prowadzona przez państwa członkowskie. W 2017 roku Urząd wziął udział w ocenie 99 dokumentacji badań klinicznych oraz w ocenie 216 istotnych zmian (80 % więcej niż w 2016 roku) w dokumentacji badania klinicznego w ramach tej procedury. Współpraca w ramach VHP umożliwia państwu uczestniczącym zdobycie niezbędnego doświadczenia, które będzie przydatne do stosowania Rozporządzenia Parlamentu i Rady w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia Dyrektywy 2001/20/WE Nr 536/2014.

## INSPEKCJA

Inspekcji/kontroli podlegają następujące obszary:

- badania kliniczne produktów leczniczych i wyrobów medycznych, a także produktów leczniczych weterynaryjnych;
- oraz systemy nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych w tym produktów leczniczych weterynaryjnych.

W 2017 roku przeprowadzono **42** inspekcje. Dodatkowo w ramach współpracy z europejskimi partnerami dokonano **19** inspekcji na zlecenie Europejskiej Agencji Leków – EMA. Łącznie w roku 2017 przeprowadzono **61** inspekcji/kontroli.

## IMPORT RÓWNOLEGŁY

Rok 2017 był bardzo wymagający także dla importu równoległego, o czym świadczy wydanie przez Prezesa Urzędu w tym okresie **443** pozwoleń na import równoległy. Jednocześnie w 2017 r. Prezes Urzędu przedłużył okres ważności 221 pozwoleń na import równoległy.

W 2017 roku wnioski o wydanie pozwolenia na import równoległy stanowiły 20% wszystkich przeprowadzonych postępowań w zakresie importu równoległego produktów leczniczych. Importerzy równolegeli złożyli o 12,6% więcej wniosków o wydanie pozwolenia na import równoległy niż w 2016 roku.

Sukcesywnie wzrastała liczba postępowań o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na import równoległy. W 2017 roku importerzy równolegeli złożyli o 18,6% wniosków więcej niż w roku 2016.

## ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Rok 2017 to kolejny, w którym Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych aktywnie działał na rzecz promocji zgłaszania działań niepożądanych wśród pacjentów i ich opiekunów. Staramy się by proces zgłaszania był jak najbardziej przyjazny dla użytkownika dlatego w ubiegłym roku pracowaliśmy nad rozwiązaniami, dzięki którym zgłaszanie działań niepożądanych będzie jeszcze prostsze. Dotychczasowe doświadczenia wskazały, że tradycyjne metody (poczta, fax, email) oraz mobilna aplikacja na smartfony Mobit Skaner są niewystarczające. W celu umożliwienia zgłaszania działań niepożądanych osobom starszym lub takim, którzy nie mają dostępu do Internetu Urząd od 2017 roku przyjmuje również zgłoszenia działań niepożądanych przez telefon. Więcej informacji na temat zgłaszania działań niepożądanych można znaleźć na naszej stronie internetowej lub pod adresem:

*[www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow](http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow)*

Monitorowanie spontaniczne – zgłoszenia nadesłane od fachowych pracowników opieki społecznej - **2857**

Monitorowanie spontaniczne – zgłoszenia od pacjentów/opiekunów - **1068**

Zgłoszenia niepożądanych odczynów poszczepiennych (otrzymywanych od sanepidu) - **3511**

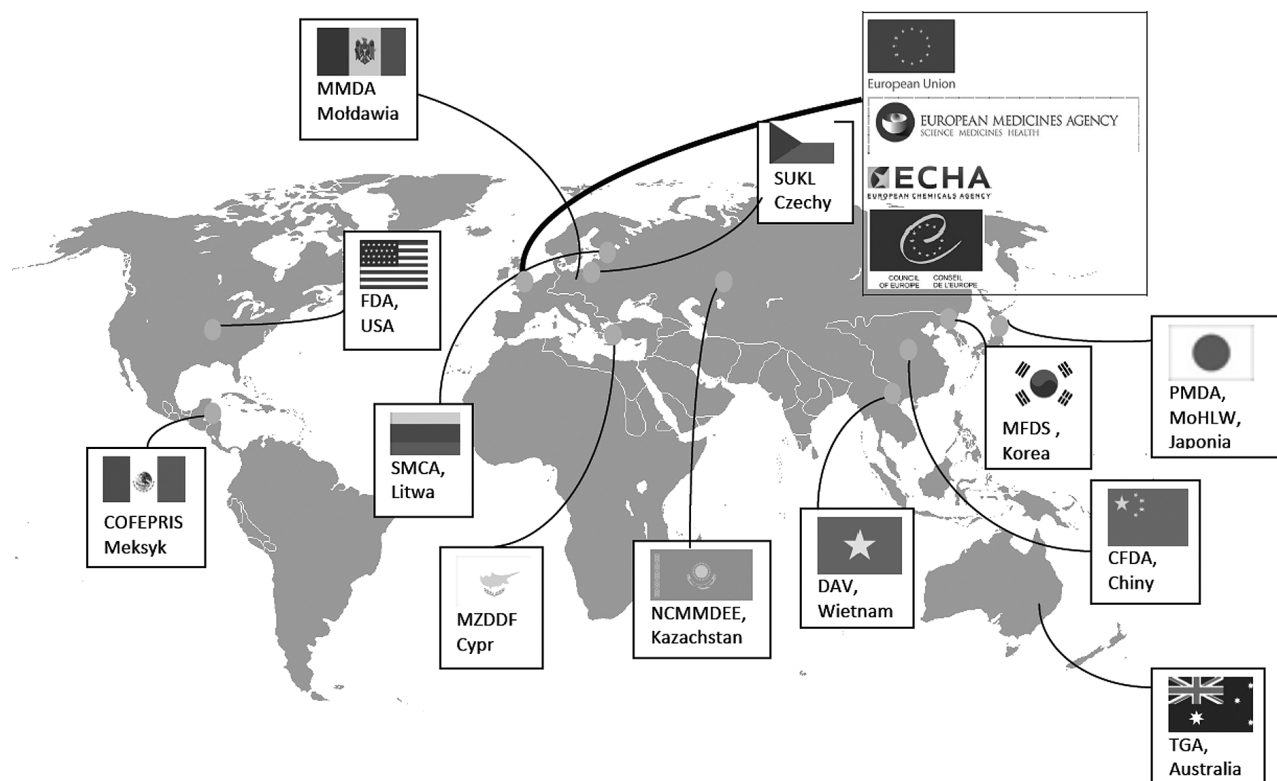
Zgłoszenia od podmiotów odpowiedzialnych - **12560**

## REJESTRACJA PRODUKTÓW LECZNICZYCH W PROCEDURZE CENTRALNEJ UDZIAŁ URZĘDU

<b>Komitet CHMP:</b>	
8 produktów leczniczych	Rejestracja CAP Rapp/Co-Rapp
6 produktów leczniczych	Peer-review
111 produktów leczniczych	Komentarze do nowych aplikacji CAP
3 raporty	Ocena zmian
2 raporty	Udział w procedurze ponownej oceny
4 raporty	Udział w ocenie w ramach projektu MNAT
Weryfikacja tłumaczeń druków informacyjnych:	
74 produkty lecznicze	Nowe rejestracje
609 produktów leczniczych	Zmiany porejestracyjne
<b>Komitet PRAC:</b>	
7 produktów leczniczych	Rejestracja CAP Rapp
22 raporty	Komentarze do okresowych raportów o bezpieczeństwie
2 raporty	Komentarze do zmian
4 raporty	Ocena zmian
1 raport	Ocena PAM
18 raportów	Ocena w procedurze PSUSA
1 raport	Udział w procedurze ponownej oceny
Weryfikacja tłumaczeń druków informacyjnych:	
11 substancji czynnych	Zalecenia PRAC
49 substancji czynnych	Zalecenia CMDh (PSUSA)
<b>Komitet CVMP:</b>	
2 produkty lecznicze weterynaryjne	Rejestracja CAP Rapp/Co-Rapp
4 produkty lecznicze weterynaryjne	Peer-review
Weryfikacja tłumaczeń druków informacyjnych:	
18 produktów leczniczych weterynaryjnych	Nowe rejestracje
43 produkty lecznicze weterynaryjne	Zmiany porejestracyjne

<b>Komitet COMP:</b>	
13 opinii w roli koordynatora do produktów orphan	
<b>Komitet HMPC/MLWP:</b>	
1 unijna monografia roślinna z raportem oceniającym	Przegląd i poprawienie dotychczasowej monografii dla ziela nostrzyka (Meliloti herba) Rapporteurship
7 podsumowań monografii dla ogółu ludności	Korekta tłumaczeń
<b>Komitet CAT:</b>	
6 produktów leczniczych ATMP	Klasyfikacja
3 produkty lecznicze ATMP	Scientific Advice
1 produkt leczniczy ATMP	Peer-review
<b>Centralna Inspekcja GCP:</b>	
8 badanych produktów leczniczych	
<b>WHO/IRCH</b>	
1 wytyczna WHO/IRCH	Dwie rundy komentarzy do dokumentu
<b>Komisja Europejska</b>	
1 udział w pracach nad inicjatywą REFIT dotyczącą przyszłości legislacji tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych	Dwie rundy komentarzy do dokumentu
1 wprowadzenie na listę wspólnotową substancji roślinnej	Weryfikacja treści tłumaczenia

## WSPÓŁPRACA MIĘDZYNARODOWA



CFDA Chiński Urząd ds. Żywności i Leków, Chiny, MZDDF Ministerstwo Zdrowia Cypr – Departament Działań Farmaceutycznych, Cypr, SUKL Państwowy Instytut Kontroli nad Lekami, PMDA Agencja ds. Leków i Wyrobów Medycznych oraz Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii, NCMMDEE Narodowe Centrum Ekspertyz Leków, Wyrobów Medycznych i Medycznego Wyposażenia Ministerstwa Zdrowia i Rozwoju Społecznego, Kazachstan, COFEPRIS Komisja Federalna ds. Ochrony Sanitarnej, Meksyk, MFDS Ministerstwo ds. Żywności i Leków, Korea, FDA Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków, Stany Zjednoczone Ameryki, DAV Urząd ds. Leków, Wietnam, TGA Australijskich Urząd ds. Produktów Terapeutycznych, Agencja ds. Leków i Wyrobów Medycznych Mołdawii



## PODSUMOWANIE ROKU 2017

**443**  
Pozwoleń na  
import równoległy

**26186**  
Zmian  
porejestracyjnych

**828**  
Wydanych pozwoleń

**453**  
Zarejestrowanych  
badań klinicznych

Uruchomienie  
mobilnej aplikacji  
działań  
niepożądanych na  
smartfony  
*Mobit Skaner*

### Komunikat

z dnia 5 lutego 2018 r.

#### w sprawie wyrobów medycznych z funkcją pomiarową oraz wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro z funkcją pomiarową skierowany do podmiotów wykonujących regulacje, kalibracje, wzorcowania lub sprawdzenia takich wyrobów

Na podstawie art. 68 ust. 2 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 211) Prezes Głównego Urzędu Miar poinformował, że od pewnego czasu otrzymuje informacje o wątpliwościach dotyczących:

- wyników takich samych badań uzyskiwanych w różnych placówkach medycznych za pomocą wyrobów medycznych,
- kompetencji podmiotów wykonujących regulacje, kalibracje, wzorcowania, czy sprawdzenia wyrobów medycznych za pomocą wzorców pomiarowych niezbędnych do tych czynności.

Prezes Głównego Urzędu Miar poinformował Prezesa Urzędu, iż wzorce pomiarowe niezbędne do regulacji, kalibracji, wzorcowania, czy sprawdzenia wyrobów medycznych są niezwykle rzadko zgłaszane do wzorcowania w Urzędach Miar, co może świadczyć o tym, że jeżeli w ogóle prowadzona jest kontrola metrologiczna wyrobów medycznych z funkcją pomiarową, to często odbywa się za pomocą wzorców o niepotwierdzonych właściwościach metrologicznych. Prezes Głównego Urzędu Miar zwraca uwagę, że zapewnienie spójności pomiarowej jest warunkiem koniecznym wiarygodności pomiarów, a pomiary wykonywane w ramach diagnostyki i terapii powinny być rzetelne i wiarygodne, aby nie zagrażały zdrowiu i życiu pacjentów.

Wobec powyższego Prezes Urzędu przypomina, że od wiarygodności pomiarów wykonywanych w celach medycznych może zależeć ludzkie zdrowie i życie. Dlatego w przypadku wyrobów medycznych z funkcją pomiarową oraz wyrobów medycznych

do diagnostyki in vitro z funkcją pomiarową dla zapewnienia ich spójności pomiarowej konieczna jest ich odpowiednia kontrola metrologiczna za pomocą właściwych wzorców pomiarowych i właściwej infrastruktury metrologicznej. Za zapewnienie odpowiedniej kontroli metrologicznej takich wyrobów odpowiedzialne są m.in. podmioty wykonujące regulacje, kalibracje, wzorcowania lub sprawdzenia tych wyrobów.

Ponadto Prezes Urzędu przypomina, że zgodnie z wymaganiami norm PN-EN ISO 9001:2015-10 Systemy zarządzania jakością – Wymagania (ISO 9001:2015) oraz PN-EN ISO 13485:2016-04 Wyroby medyczne – Systemy zarządzania jakością – Wymagania do celów przepisów prawnych (ISO 13485:2016) w celu zapewnienia wiarygodnych wyników wyposażenie pomiarowe potrzebne do dostarczenia dowodu zgodności usługi z wymaganiami należy wzorcować lub sprawdzać albo wzorcować i sprawdzać w określonych odstępach czasu lub przed użyciem, w odniesieniu do wzorców pomiarowych mających powiązanie z międzynarodowymi lub państwowymi wzorcami pomiarowymi, a jeżeli nie ma takich wzorców, należy zapisać zastosowaną podstawę wzorcowania lub sprawdzenia.

Właściwymi wzorcami pomiarowymi i właściwą infrastrukturą metrologiczną dysponują Urzędy Miar i powinny to uwzględniać podmioty wykonujące regulacje, kalibracje, wzorcowania lub sprawdzenia wyrobów medycznych z funkcją pomiarową lub wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro z funkcją pomiarową.

## Komunikat

z dnia 5 lutego 2018 r.

### **w sprawie wyrobów medycznych z funkcją pomiarową oraz wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro z funkcją pomiarową skierowany do wytwórców i autoryzowanych przedstawicieli**

Na podstawie art. 68 ust. 2 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 211) Prezes Głównego Urzędu Miar poinformował, że od pewnego czasu otrzymuje informacje o wątpliwościach dotyczących:

- wyników takich samych badań uzyskiwanych w różnych placówkach medycznych za pomocą wyrobów medycznych,
- kompetencji podmiotów wykonujących regulacje, kalibracje, wzorcowania, czy sprawdzenia wyrobów medycznych za pomocą wzorców pomiarowych niezbędnych do tych czynności.

Prezes Głównego Urzędu Miar poinformował Prezesa Urzędu, iż wzorce pomiarowe niezbędne do regulacji, kalibracji, wzorcowania, czy sprawdzenia wyrobów medycznych są niezwykle rzadko zgłaszane do wzorcowania w Urzędach Miar, co może świadczyć o tym, że jeżeli w ogóle prowadzona jest kontrola metrologiczna wyrobów medycznych z funkcją pomiarową, to często odbywa się za pomocą wzorców o niepotwierdzonych właściwościach metrologicznych. Prezes Głównego Urzędu Miar zwraca uwagę, że zapewnienie spójności pomiarowej jest warunkiem koniecznym wiarygodności pomiarów, a pomiary wykonywane w ramach diagnostyki i terapii powinny być rzetelne i wiarygodne, aby nie zagrażały zdrowiu i życiu pacjentów.

Wobec powyższego Prezes Urzędu przypomina, że zgodnie z wymaganiami zasadniczymi określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wymagań zasadniczych oraz procedur oceny zgodności wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 211), które w zakresie swojej regulacji wdraża postanowienia dyrektywy Rady 93/42/EWG z dnia 14 czerwca 1993 r. dotyczącej wyrobów medycznych (Dz. Urz. UE.L 169 str. 1, ze zm.), oraz w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 12 stycznia 2011 r. w sprawie wymagań zasadniczych oraz procedur oceny zgodności wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (Dz. U. z 2013 r. poz. 1127), które w zakresie swojej regulacji wdraża postanowienia dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 98/79/WE z dnia 27 października 1998 r. w sprawie wyrobów medycznych używanych do diagnozy in vitro (Dz. Urz. UE. L 331, str. 1, ze zm.), właściwości

i parametry, w tym parametry metrologiczne, wyrobu medycznego i wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro nie mogą ulec pogorszeniu w stopniu powodującym, że zdrowie i bezpieczeństwo pacjentów lub użytkowników oraz, jeżeli ma to zastosowanie, innych osób mogą być zagrożone podczas wskazanego przez wytwórcę okresu użytkowania wyrobu w normalnych warunkach używania, wyroby z funkcją pomiarową muszą być zaprojektowane i wytworzone w sposób zapewniający dostateczną stabilność i dokładność pomiarów w odpowiednich granicach dokładności, z uwzględnieniem przewidzianego zastosowania wyrobu, a instrukcja używania wyrobu musi zawierać wszelkie informacje konieczne do sprawdzenia, czy wyrób działa poprawnie i bezpiecznie, oraz szczegółowe informacje dotyczące rodzaju i częstości przeprowadzania wzorcowań koniecznych do zapewnienia odpowiedniego i bezpiecznego działania wyrobu. Ponadto Prezes Urzędu przypomina, że zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 13485:2016-04 Wyroby medyczne – Systemy zarządzania jakością – Wymagania do celów przepisów prawnych (ISO 13485:2016), zharmonizowanej z dyrektywami 93/42/EWG i 98/79/WE, w celu zapewnienia wiarygodnych wyników wyposażenie pomiarowe potrzebne do dostarczenia dowodu zgodności wyrobu z określonymi wymaganiami należy wzorcować lub sprawdzać albo wzorcować i sprawdzać w określonych odstępach czasu lub przed użyciem, w odniesieniu do wzorców pomiarowych mających powiązanie z międzynarodowymi lub państwowymi wzorcami pomiarowymi, a jeżeli nie ma takich wzorców, należy zapisać zastosowaną podstawę wzorcowania lub sprawdzenia.

Z przytoczonych wymagań wynika, że w przypadku wyrobów medycznych z funkcją pomiarową oraz wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro z funkcją pomiarową w celu zapewnienia ich spójności pomiarowej konieczna jest ich odpowiednia kontrola metrologiczna za pomocą właściwych wzorców pomiarowych i właściwej infrastruktury metrologicznej, zarówno podczas ich projektowania i wytwarzania, jak i podczas ich używania. Takimi wzorcami i infrastrukturą dysponują Urzędy Miar. Wytwórcy i autoryzowani przedstawiciele powinni to uwzględnić projektując i wytwarzając tego rodzaju wyroby,

a także określając w instrukcji używania rodzaj i częstotliwość wzorcowań oraz załączając do wyrobu zgodnie z art. 90 ust. 4 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych wykaz podmiotów upoważnionych

przez wytwórcę lub autoryzowanego przedstawiciela do wykonywania regulacji, kalibracji, wzorcowań i sprawdzeń wyrobu.

## Komunikat

z dnia 8 lutego 2018 r.

### w sprawie prawidłowego sposobu dokonywania zgłoszeń i powiadomień wyrobów medycznych

Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przypomina, że przesyłanie formularza zgłoszenia bądź powiadomienia o wprowadzeniu wyrobu medycznego na podstawie art. 58 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz.U.2017. poz. 211 t.j.) na serwer urzędu, drogą mailową, po jego wypełnieniu, służy przyspieszeniu, gromadzenia elektronicznych danych. Spełnienie ustawowego obowiązku wymaga wydrukowania, podpisania i przesłania wypełnionych elektronicznie formularzy w wersji papierowej i płyty CD na adres organu.

Zgodnie z § 7 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie sposobu dokonywania zgłoszeń i powiadomień dotyczących wyrobów( *Dz.U.* 2016 poz. 210), zgłoszenia, powiadomienia oraz zgłoszenia zmiany danych, dokonuje się na formularzach, które przesyła się listownie albo składa się w siedzibie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w wersji papierowej i w postaci dokumentu elektronicznego. Papierową wersję zgłoszenia, powiadomienia lub zgłoszenia zmiany danych sporządza się, wypełniając interaktywne formularze pobrane ze strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych i dokonując ich wydru-

ku. Dokument elektroniczny sporządza się, zapisując dane z wypełnionych formularzy bezpośrednio po ich wydrukowaniu. Dokumentację towarzyszącą zgłoszeniu lub powiadomieniu składa się w wersji papierowej lub w postaci dokumentu elektronicznego, która może obejmować wzory:

1. oznakowania wyrobu;
2. instrukcji używania;
3. materiałów promocyjnych.

Dokument elektroniczny zgłoszenia, powiadomienia lub zgłoszenia zmiany danych oraz dokumentacji towarzyszącej przekazuje się w postaci odrębnych plików zapisanych na nośniku optycznym (CD lub DVD) do jednorazowego zapisu.

Przedmiotowe postępowanie uregulowane zostało w przedstawiony powyżej sposób z uwagi na wymóg złożenia fizycznie poszczególnych dokumentów (min.: formularzy, deklaracji zgodności, płyty cd). Jednocześnie przekazanie ww. dokumentacji na nośnikach optycznych i w wersji elektronicznej tuż po wypełnieniu formularza, służy zabezpieczeniu przekazywanych informacji, a także ułatwia odczyt przekazywanych materiałów (min: etykiety, instrukcje używania).

W związku z powyższym zgłoszenia i powiadomienia przesłane tylko w formie elektronicznej nie mogą być rozpatrywane przez Prezesa Urzędu.

## Informacja

z dnia 8 marca 2018 r.

### w sprawie przeglądu danych dotyczących leku Zinbryta, stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego, w związku z przypadkami zapalnych chorób mózgu

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) rozpoczęła w trybie pilnym ocenę leku Zinbryta (daklizumab), stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego, w następstwie wystąpienia u pacjentów w Niemczech 7 przypadków ciężkich zapalnych chorób mózgu, w tym zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz jednego takiego przypadku w Hiszpanii.

Równoległe z rozpoczęciem oceny, podmiot odpowiedzialny który wprowadził na rynek produkt Zinbryta (Biogen IdecLtd) poinformował EMA o zamiarze dobrowolnego wycofania pozwoleń na dopuszczenie tego leku do obrotu.

Lekarze w UE zostaną zapoznani w najbliższych dniach z dalszymi informacjami. Do tego czasu EMA sugeruje, aby:

- • lekarze nie rozpoczynali leczenia produktem Zinbryta u nowych pacjentów;
- • lekarze dokonali szczegółowej oceny stanu zdrowia pacjentów aktualnie leczonych produktem Zinbrytą oraz rozpoczęli alternatywną terapię, tak szybko, jak to możliwe;
- • pacjenci nie przerywali leczenia bez konsultacji z lekarzem;
- • w przypadku pojawienia się pytań, pacjenci kontaktowali się ze swoim lekarzem.

Podmiot odpowiedzialny poinformował również EMA o swojej decyzji o przerwaniu trwających badań klinicznych nad lekiem Zinbryta w UE. Pacjenci w trakcie badań klinicznych, którzy mają jakiegokolwiek pytania, powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie w trakcie badania.

Więcej informacji znajduje się w komunikacie EMA i jego tłumaczeniu.

Pełna wersja dostępna jest na stronie internetowej Urzędu: [www.urpl.gov.pl/aktualności](http://www.urpl.gov.pl/aktualności).

### Informacja

z dnia 13 marca 2018 r.

#### w sprawie zawartości Suplementu 9.4 do dziewiątego wydania Farmakopei Europejskiej

Informuje się, że Suplement 9.4 do Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) wydanie dziewiąte wprowadza uzupełnienia i zmiany do Ph. Eur., które stają się obowiązujące w krajach stosujących Farmakopeę Europejską w tym w Rzeczypospolitej Polskiej, od dnia 1 kwietnia 2018 r., na podstawie Rezolucji Rady Europy (*Council of Europe, European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care (CD-P-PH)*) AP-CPH (17) 2.

W załączeniu do Informacji przedstawia się tabelę zawierającą tytuły tekstów podstawowych (rozdziałów), monografii ogólnych i monografii szczegółowych zawartych w Suplemencie 9.4 do Farmakopei Europejskiej. Nazewnictwo podane jest w języku łacińskim, angielskim, francuskim i polskim. Przy tytułach, w górnym indeksie, umieszczono oznakowania dotyczące rodzaju wprowadzanego do tekstu

Suplementu 9.4 Ph. Eur. uzupełnienia lub zmiany. Wyjaśnienia zastosowanych oznakowań podaje się poniżej:

\* – jednobrzmiące nazwy angielska i francuska,

\*\* – monografia opublikowana pod wskazanym tytułem w dziewiątym wydaniu Ph. Eur., przed opublikowaniem Suplementu 9.4,

I – oznacza monografię niezamieszczoną dotychczas w Ph. Eur.,

II – oznacza monografię Ph. Eur., która została poddana pełnemu procesowi rewizji,

III – oznacza monografię Ph. Eur., do której wprowadzono częściowe zmiany o charakterze merytorycznym,

IV – oznacza monografię Ph. Eur. o zmienionym tytule.

### Informacja

z dnia 19 marca 2018 r.

#### w sprawie zmiany sposobu przekazywania do Urzędu artykułów dotyczących raportów literaturowych

Dnia 27.10.2017 r. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał informację w sprawie zgłaszania działań niepożądanych produktów leczniczych przez podmioty odpowiedzialne za pośrednictwem systemu EudraVigilance. W związku z pojawiającymi się pytaniami ze strony podmiotów odpowiedzialnych niniejsza Informacja ma na celu doprecyzowanie zawartych uprzednio informacji.

Z dniem uruchomienia pełnej funkcjonalności bazy EudraVigilance podmioty odpowiedzialne nie mają obowiązku przesyłania bezpośrednio do Urzędu artykułów dotyczących raportów literaturowych. W przypadkach indywidualnych, gdy wystąpi taka konieczność, Urząd wystąpi do podmiotu odpowiedzialnego o uzupełnienie raportu literaturowego i przesłanie odpowiedniego artykułu.

## Informacja

z dnia 30 marca 2018 r.

### w sprawie oceny stosowania leków zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 po zawale serca

Europejska Agencja Leków (EMA) dokonuje oceny stosowania leków zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 u pacjentów po zawale serca, w następstwie przeprowadzenia badań wykazujących, że te produkty doustne mogą nie mieć właściwości zapobiegania nawrotom choroby serca lub udaru.

Niedawna analiza 10 badań przeprowadzonych z udziałem 78 000 pacjentów wykazała, że dodawanie leków zawierających kwasy tłuszczowe omega 3 do standardowego leczenia nie zmniejszyło znacząco występowania zawałów serca, udarów ani innych problemów ze strony serca i krążenia. Niniejsze odkrycia były podobne do tych z innych badań opublikowanych w 2012 r., które również nie wykazały istotnego zmniejszenia występowania chorób serca.

Leki zawierające kwasy tłuszczowe omega-3, w połączeniu z innymi lekami, są stosowane w większości

krajów UE w celu zapobiegania chorobom serca i udarom po zawale serca. Są one również stosowane w celu obniżenia poziomu niektórych rodzajów tłuszczu we krwi. W czasie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostępne dane wykazały pewne korzyści w zmniejszaniu występowania zawałów serca, udarów i zgonów, chociaż korzyści te uznano za niewielkie.

Na prośbę szwedzkiej agencji leków EMA dokona oceny danych dotyczących korzyści i ryzyka związanego z tymi lekami, w tym najnowszych analiz, i wyda zalecenie dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE.

Więcej informacji znajduje się w komunikacie EMA i jego tłumaczeniu.

Pełna wersja dostępna jest na stronie internetowej Urzędu: [www.urpl.gov.pl/aktualności](http://www.urpl.gov.pl/aktualności).

## Informacja

z dnia 30 marca 2018 r.

### w sprawie zmiany barwy iniekcji insuliny Fiasp w celu uniknięcia pomyłek z insuliną Tresiba

Barwa wkładów, wstrzykiwaczy i fiolek szybko-działającej insuliny Fiasp zmieniana jest z żółtej na czerwono-żółtą w związku ze stwierdzonymi przypadkami, w których pacjenci przez pomyłkę wstrzykiwali sobie Fiasp zamiast insuliny długodziałającej Tresiba (dostępnej w UE w formie zielonych wkładów i wstrzykiwaczy) lub na odwrót. Takie pomyłki, spowodowane podobną barwą produktów, zwłaszcza przy słabym oświetleniu, mogą powodować hipo- lub hiperglikemię (niski lub wysoki poziom glukozy we krwi), co może prowadzić do ciężkich zaburzeń.

Pacjenci, którym przepisano oba te leki, powinni zachować ostrożność, aby ich nie pomylić, a pracownicy ochrony zdrowia powinni uświadomić pacjentom ryzyko, szczególnie w okresie, gdy produkty Fiasp barwy żółtej są nadal dostępne. Farmaceuci otrzymają

pismo z tymi informacjami i terminami wprowadzenia czerwono-żółtych produktów Fiasp w danym kraju.

Fiasp i Tresiba to leki zawierające insulinę stosowaną do kontrolowania poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Fiasp to szybko-działająca insulina (insulina aspart) przeznaczona do wstrzykiwania w czasie posiłków, natomiast Tresiba (insulina degludec) ma długi czas działania i jest wstrzykiwana raz dziennie. Za pomocą tych dwóch leków pacjenci mogą kontrolować poziom glukozy we krwi w ciągu dnia.

Więcej informacji znajduje się w komunikacie EMA i jego tłumaczeniu.

Pełna wersja dostępna jest na stronie internetowej Urzędu: [www.urpl.gov.pl/aktualności](http://www.urpl.gov.pl/aktualności).

**Czwarte posiedzenie Komitetu Sterującego w ramach projektu współpracy bliźniaczej finansowanego ze środków Unii Europejskiej „Wzmocnienie Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Mołdawii jako agencji regulacyjnej w dziedzinie leków, wyrobów medycznych i działalności farmaceutycznej”**

W dniu 11 stycznia 2018 roku miało miejsce czwarte posiedzenie Komitetu Sterującego w ramach projektu współpracy bliźniaczej finansowanego ze środków Unii Europejskiej „Wzmocnienie Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Mołdawii jako agencji regulacyjnej w dziedzinie leków, wyrobów medycznych i działalności farmaceutycznej”, którego celem była ocena rezultatów aktywności zaimplementowanych w ramach projektu, oraz określenie głównych założeń na rok 2018.

W spotkaniu wzięli udział przedstawiciele reprezentujący Ministerstwo Zdrowia Republiki Litewskiej, Państwową Agencję Kontroli Leków działającą przy Ministerstwie Zdrowia Republiki Litewskiej, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce a także członkowie delegatury Unii Europejskiej w Republice Mołdawii oraz przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Republiki Mołdawii, Agencji Leków i Wyrobów Medycznych jak również Narodowej Kasy Ubezpieczeń Zdrowotnych Mołdawii.

Pan Vladislav Zara, Dyrektor Generalny Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Republiki Mołdawii, przewodniczył spotkaniu. W swoim wystąpieniu powitalnym, Pan Zara podkreślił, że finansowany ze środków Unii Europejskiej projekt współpracy bliźniaczej rozwija się pomyślnie, podobnie jak kooperacja ustanowiona pomiędzy państwami partnerskimi projektu. Zarówno Litwa, jak i Polska mają okazję podzielić się swoim cennym doświadczeniem, które zgromadzone zostało przez te państwa podczas procesu wdrażania analogicznej reformy, a Mołdawia ma możliwość skorzystania z wysokiego poziomu wiedzy specjalistycznej od państw członkowskich Unii Europejskiej.

Pan Gintautas Barcys, Kierownik Projektu państwa członkowskiego oraz Dyrektor Państwowej Agencji Kontroli Leków przy Ministerstwie Zdrowia Litwy, stwierdził, że po działaniach przeprowadzonych w Mołdawii litewscy eksperci opracowali Plan Działania w odniesieniu do centralnego systemu zamówień oraz podejmowania decyzji w sprawie ustalania cen i refundacji, który zostanie przekazany właściwym organom państwa beneficjenta. Ponadto, Pan

Gintautas Barcys oraz Pan Jordi Rodriguez-Ruiz, Kierownik Projektu z ramienia Delegatury Unii Europejskiej w Mołdawii, zaproponowali Ministerstwu Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Mołdawii utworzenie międzyinstytucjonalnej grupy roboczej mającej za zadanie analizę dokumentacji opracowanej przez partnerów projektu i wdrożenie zaleceń.

Dr Grzegorz Cessak, Młodszy Kierownik Projektu oraz Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych podkreślił znaczenie wysokiej jakości w realizacji działań przewidzianych w projekcie współpracy bliźniaczej jako warunku efektywnej implementacji rezultatów i osiągnięcia celów. Równolegle, dr Cessak, odnosząc się do szerszej perspektywy, zwrócił uwagę na korzystny wpływ projektu współpracy bliźniaczej na takie obszary jak np.: zdrowie publiczne, stwarzanie warunków sprzyjających zrównoważonemu rozwojowi i wzrostowi gospodarczemu, oraz zbliżania mołdawskiego ustawodawstwa do dorobku prawnego UE, czyli dziedzin szczególnej uwagi wskazanych w Umowie stowarzyszeniowej pomiędzy Unią Europejską a Mołdawią.

Pan Dumitru Saghin, Kierownik Projektu z ramienia państwa beneficjenta oraz Wicedyrektor Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Mołdawii, podkreślił owocną współpracę i zaangażowanie stron projektu. Wspomniał również, że wyniki projektu współpracy bliźniaczej są na najlepszej drodze do realizacji celu, którym jest osiągnięcie przez państwo beneficjenta poziomu instytucjonalnego zgodnego ze standardami unijnymi.

Pani Anželika Oraitė, pełniąca funkcję Długoterminowego Doradcy Współpracy Bliźniaczej, przedstawiła najważniejsze informacje dotyczące aktywności w ostatnim kwartale, który obejmował: 8 zrealizowanych działań, przy udziale 38 krótkoterminowych ekspertów z Polski i Litwy podczas 48 dni misji z udziałem ponad 64 ekspertów z kraju beneficjenta. Łącznie 9 instytucji państwa beneficjenta zaangażowanych było w działania projektu współpracy bliźniaczej finansowanego ze środków Unii Europejskiej. Przedstawiony został również plan na kolejny kwartał.

W czasie trwania czwartego kwartału krótkoterminowi eksperci z Litwy udzielili konsultacji i zaleceń w zakresie ustalania cen, refundacji i centralnego systemu zamówień produktów leczniczych i wyrobów medycznych. W rezultacie opracowano sprawozdanie dotyczące możliwości poprawy mechanizmów zapewniających dostępność, a także przygotowano plan odnoszący się do centralnego systemu zamówień i podejmowania decyzji w sprawie ustalania cen

i refundacji, który to zostanie przekazany instytucjom państwa beneficenta.

Ponadto, została zorganizowana wizyta studyjna na Litwie dla 3 ekspertów Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Mołdawii zaangażowanych w procedury dopuszczania produktów leczniczych do obrotu. Eksperti państwa beneficenta zostali przeszkoleni w zakresie podstawowej oceny i weryfikacji dokumentacji, oceny jakości bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, a także prowadzenia i zatwierdzania w procedurach zmian.

Dodatkowo, w Kiszyniowie zostało zorganizowanych kilka spotkań warsztatowych prowadzonych przez ekspertów państw członkowskich. W trakcie tych spotkań, eksperci państwa beneficenta zostali przeszkoleni w zakresie klasyfikacji wyrobów medycznych, kwalifikacji i klasyfikacji wyrobów IVDMD i wyrobów medycznych, a także ustalania cen, refundacji i centralnych zamówień na produkty lecznicze i wyroby medyczne.

Ponadto, rozpoczęto opracowywanie projektów standardowych procedur operacyjnych dla Agencji Leków i Wyrobów Medycznych, a także analizę mołdawskiego prawodawstwa dotyczącego reklamy produktów leczniczych i procedur kontrolnych. W tym zainaugurowano pracę nad zaleceniami i planem działań na rzecz poprawy w powyższych obszarach.

Następne spotkanie Komitetu Sterującego zostało zaplanowane na 19 kwietnia 2018 r.

### **Konferencja „Rynek produktów leczniczych weterynaryjnych w Polsce – oczekiwania i możliwości dla lekarza weterynarii”**

9 stycznia 2018 r. w siedzibie Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego odbyła się konferencja *Rynek produktów leczniczych weterynaryjnych w Polsce – oczekiwania i możliwości dla lekarza weterynarii* organizowana przez Polskie Towarzystwo Nauk Weterynaryjnych. Honorowy Patronat nad konferencją objął Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz JM Rektor Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie.

Konferencja, którą poprowadziła Pani Iwona Markowska-Daniel – Prezes Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych, miała na celu spotkanie przedsiębiorców działających na rynku weterynaryjnym, przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych, stowarzyszenia, praktykujących lekarzy weterynarii oraz studentów medycyny weterynaryjnej z przed-

stawicielami organów administracji państwowej oraz Krajowej Izby Lekarsko-Weterynaryjnej w celu wymiany doświadczeń na temat rynku farmaceutycznego weterynaryjnego w Polsce.



Produkty lecznicze weterynaryjne odgrywają niezwykle ważną rolę w zapewnieniu zdrowia publicznego. Od ich skuteczności i bezpieczeństwa zależy zdrowie i życie zwierząt, co przekłada się bezpośrednio na bezpieczeństwo ludzi. Ze względu na rosnącą produkcję żywności, konsekwentnie wzrasta także zapotrzebowanie na produkty lecznicze weterynaryjne. Mimo rosnącej liczby rejestrowanych produktów leczniczych weterynaryjnych z nowymi substancjami czynnymi, w obszarze weterynarii dalej istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych. Ponadto ze względu na postępujące zjawisko antybiotykooporności konieczne jest poszukiwanie alternatyw dla tradycyjnie stosowanych antybiotyków. To wszystko powoduje, że produktom leczniczym weterynaryjnym konieczne jest poświęcenie wyjątkowej uwagi.

Podczas konferencji szczególną uwagę poświęcono zadaniom Pionu produktów leczniczych weterynaryjnych (URPL, WMiPB) w zakresie dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych, nadzorowi inspekcji weterynaryjnej nad obrotem i ilością stosowanych produktów leczniczych weterynaryjnych (GIW) oraz działaniom dotyczącym

produktów leczniczych weterynaryjnych w aspekcie planowanych zmian w prawie farmaceutycznym (Ministerstwo Rolnictwa). Omówiono rolę Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach jako Narodowego Laboratorium Kontroli Immunologicznych Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (OMCL) oraz przedstawiono rynek produktów leczniczych weterynaryjnych z punktu widzenia przedstawicieli przemysłu weterynaryjnego (Polprowet).

W drugiej części spotkania skupiono się na omówieniu działań podejmowanych w zakresie ochrony antybiotyków w weterynarii (program realizowany pod kierunkiem Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi) oraz zagadnieniom dotyczącym oporności bakterii jako konsekwencji stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Przedstawiono również sprawozdanie z 5 Sesji Międzyrządowej Grupy Zadaniowej Kodeksu Żywnościowego ds. Oporności na Leki Przeciwdrobnoustrojowe (TFAMR5), która odbyła się w Jeju w Korei Południowej.

Konferencja była pierwszym otwartym spotkaniem z zakresu farmacji weterynaryjnej skupiającym tak duże grono odbiorców.

### **Specjalne Posiedzenie Rady Zarządzającej EMA – rozpoczęcie procesu zatwierdzenia nowej siedziby w Amsterdamie**

Rada Zarządzająca Europejskiej Agencji Leków (EMA) spotkała się 7 lutego 2018 r. podczas nadzwyczajnej sesji w celu przedyskutowania kwestii przyszłej siedziby EMA w Amsterdamie. Agencja przeniesie swoją siedzibę z Londynu do Amsterdamu do końca marca 2019 r., co jest spowodowane datą wystąpienia Wielkiej Brytanii ze struktur Unii Europejskiej. Władze holenderskie zobowiązały się do zapewnienia Agencji całkowicie nowych budynków, dostosowanych do specjalnych wymagań EMA i zlokalizowanych w dzielnicy biznesowej Zuidas. Budowa i adaptacja budynku jednak nie zostanie ukończona do 30 marca 2019 r., czyli do czasu, gdy EMA powinna osiągnąć pełną zdolności do funkcjonowania w Amsterdamie. Dlatego też wybór oraz dostępność infrastruktury tymczasowej była częścią holenderskiej oferty na nową siedzibę Agencji.

Rada Zarządzająca EMA została poinformowana o postępach w zakresie tymczasowej siedziby Agencji, która zlokalizowana jest w dzielnicy Sloterdijk w Amsterdamie. Strona holenderska potwierdziła odnowienie budynku Spark zgodnie z wymogami postawionymi przez EMA a także udostępnienie nieru-

chomości 1 stycznia 2019 r. Pozwoli to na stopniowe przeniesienie całego personelu Agencji do Amsterdamu przed końcem marca 2019 r. Rozwiązanie tymczasowe ma za zadanie zapewnienie ciągłości działania EMA w Amsterdamie do czasu oddania do użytku nowego budynku w dniu 15 listopada 2019 r.

Ponadto, przedstawiciele rządu holenderskiego zaprezentowali szczegółowe informacje dotyczące budynku mającego pełnić funkcję stałej siedziby EMA w dzielnicy Zuidas. Rada Zarządzająca przyjęła wiadomość, że strona holenderska zobowiązuje się do zapewnienia płynności działań Agencji w trakcie zmiany siedziby z Londynu do Amsterdamu oraz że budynek powinien spełniać długoterminowe wymagania EMA.

Pierwszym krokiem na drodze do zatwierdzenia nowej siedziby Agencji w Amsterdamie było omówienie kluczowych elementów dokumentacji, które należy przedłożyć władzom budżetowym (w tym Radzie Europejskiej i Parlamentowi Europejskiemu), oraz przedłożenie prośby o przesłanie dodatkowych informacji w celu przyspieszenia procedury notyfikacji w jak najkrótszym czasie. Powiadomienie o zamiarze Agencji do przeniesienia do budynku stałej siedziby jest wymagane przez rozporządzenie finansowe Agencji i stanowi element procesu zatwierdzenia. EMA może zaciągnąć również zobowiązanie umowne na nową, ostateczną siedzibę tylko na podstawie pozytywnej opinii władz budżetowych.

### **91 Posiedzenie Grupy Szefów Agencji Leków w Lizbonie oraz Specjalne Posiedzenie Rady Zarządzającej EMA**

W dniach 28 lutego - 2 marca odbyło się 91. posiedzenie Grupy Szefów Agencji Leków Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (HMA) w ramach bułgarskiej Prezydencji w Radzie UE. W związku z nadzwyczajnymi okolicznościami dotyczącymi relokacji Europejskiej Agencji Leków, do HMA dołączono specjalne, zwołane ad hoc posiedzenie Rady Zarządzającej EMA. W tych trzech dniach, zatem miały miejsce dwa ważne spotkania, na których Polskę reprezentowali Prezes Urzędu dr Grzegorz Cessak oraz Wiceprezes Marcin Kołakowski.

### **Specjalne Posiedzenie Rady Zarządzającej EMA**

Zgodnie z art. 88 Rozporządzenia finansowego EMA zmiana siedziby Agencji musi zostać notyfikowana Parlamentowi Europejskiemu oraz Radzie Unii Europejskiej wraz z wszelkimi szczegółami dotyczącymi



jej przyszłej lokalizacji, zarówno finansowymi jak też logistycznymi. Członkowie Rady Zarządzającej, mając na względzie, restrykcje czasowe na złożenie notyfikacji, wynikające z procesu występowania Wielkiej Brytanii z UE, musieli spotkać się w nadzwyczajnym trybie i zaakceptować ww. dokument. Teraz instytucje Unii Europejskiej mają cztery tygodnie na podjęcie decyzji.

### 91 Posiedzenie Grupy Szefów Agencji Leków

Podczas posiedzenia dyskusja skoncentrowana była na bieżących kwestiach istotnych dla europejskiego systemu ochrony zdrowia, spośród których najważniejszymi były: wprowadzenie Rozporządzenia o badaniach klinicznych, szczególnie w aspekcie uruchomienia portalu i bazy danych pochodzących z badań klinicznych, opracowanie usystematyzowanego podejścia do wyzwań wynikających z wychodzenia Wielkiej Brytanii z Unii Europejskiej, rozwoju narzędzi teleinformatycznych zarówno do realizacji konkretnych zadań w ramach dopuszczania do obrotu produktów leczniczych jak też do przechowywania i używania danych zunifikowanych w skali Unii Europejskiej, takich jak m.in. CESP, SPOR czy Big Data.

Przekazano także sprawozdania z funkcjonowania grup roboczych Szefów Agencji Leków: ds. Optymalizacji Regulacji, ds. Brexit, ds. Strategii nadzoru dla produktów weterynaryjnych. Tradycyjnie informacje o najważniejszych działaniach wykonywanych w danym okresie sprawozdawczym przekazały także Komisja Europejska, Europejska Agencja Leków oraz obie grupy ds. Koordynacji procedur zdecentralizowanych dla produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi oraz dla zwierząt. Istotnym wydarzeniem marcowego posiedzenia Szefów Agencji Leków było również dokonanie wyboru nowego Przewodniczącego Grupy Zarządzającej HMA, którym został Thomas Senderovitz - Prezes Duńskiej Agencji Leków.

### Spotkanie organizowane w ramach cyklicznych spotkań z przedstawicielami podmiotów odpowiedzialnych działających na rynku weterynaryjnym

13 marca 2018 r. w siedzibie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odbyło się kolejne spotkanie z przedstawicielami podmiotów odpowiedzialnych działających na rynku weterynaryjnym, a także stowarzyszeniami, które je skupiają zgodnie z prowadzoną polityką transparentności Urzędu.

Podczas spotkania podsumowany został rok pracy Pionu produktów leczniczych weterynaryjnych pod kierownictwem Pani Wiceprezes Agaty Andrzejewskiej. W imieniu Dyrektora Generalnego, Pana Marcina Dobruka strategię funkcjonowania Urzędu, na lata 2017-2020, zaprezentowała Pani Katarzyna Krzywiec, zastępca dyrektora Biura Dyrektora Generalnego. Najwięcej jednak uwagi poświęcono omówieniu zagadnień merytorycznych dotyczących prowadzonych w Pionie procedur. Poruszono tematy dotyczące zmian porejestracyjnych w procedurze narodowej i w procedurze europejskiej, omówiono zagadnienia związane z oceną druków informacyjnych. Ponadto Pani dr Anna Gawrońska-Błaszczyk (Instytut Logistyki i Magazyinowania - GS1 Polska) poprowadziła wykład „Dobre praktyki dotyczące zarządzania numerami GTIN dla produktów leczniczych weterynaryjnych”.

Spotkanie zakończyła wspólna dyskusja podsumowująca poruszane na spotkaniu zagadnienia.



91st Heads of Medicines Agencies Meeting

28 February | 2 March 2018 - Lisboa

## 99. Posiedzenie Rady Zarządzającej Europejskiej Agencji Leków

W dniu 15 marca 2018 r. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, dr Grzegorz Cessak, uczestniczył w 99. posiedzeniu Rady Zarządzającej Europejskiej Agencji Leków w Londynie.

W trakcie spotkania omówiono najnowsze informacje dotyczące przygotowania EMA do zmian, które niesie za sobą wyjście Wielkiej Brytanii z UE. Wśród nich wynik negocjacji z rządem Królestwa Niderlandów w sprawie tymczasowej oraz nowej stałej siedziby EMA, zakres działań mających na celu ograniczenie odpływu pracowników Agencji, aktualny stan redystrybucji procedur oceny produktów leczniczych dotąd prowadzonych przez brytyjskich ekspertów, aż po najnowszą wiadomość, która napłynęła w trakcie posiedzenia - o pozytywnym wyniku głosowania Parlamentu Europejskiego nad nową siedzibą EMA.

Kolejnym tematem o charakterze strategicznym, którym zajęła się Rada Zarządzająca było sprawozdanie ze stanu zaawansowania prac nad uruchomieniem portalu i bazy danych pochodzących z badań klinicznych oraz ramy czasowe wdrażania kolejnych elementów prowadzących do pełnej funkcjonalności portalu i bazy oraz termin finalnego oddania ich do użytku.

Zgodnie z procedurą okresowej aktualizacji Zasad realizacji Rozporządzenia KE nr 297/95 w sprawie opłat należnych Europejskiej Agencji, Rada przyjęła dokument zawierający m.in. zmiany wynikające z konieczności dostosowania wysokości opłat do stopy inflacji oraz wprowadzenia opłat w zredukowanej wysokości dla produktów leczniczych weterynaryjnych (multiple marketing authorization on usage patent grounds) analogicznie, jak miało to miejsce w przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

W obszarze produktów leczniczych weterynaryjnych przedstawiono do akceptacji 8. raport roczny z funkcjonowania polityki MUMS - czyli systemu klasyfikacji produktów leczniczych weterynaryjnych prze-

znaczonych do stosowania na bardzo ograniczonych obszarach oraz dla mało liczebnych gatunków (Minor Use Minor Species). Rada zajęła się również kwestią aktualizacji polityki dostępu do weterynaryjnego systemu EudraVigilance (EVVeT), który od 2011 roku określa elementy danych i zasady udzielania dostępu do raportów o zdarzeniach niepożądanych gromadzonych w EudraVigilance Weterynaryjnym w odniesieniu do krajowych organów kompetentnych, pracowników służby zdrowia, posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla celów badawczych oraz otwartego, publicznego dostępu. Obecnie natomiast konieczne jest jak najdokładniejsze zbliżenie tych zasad do tych obowiązujących w polityce dostępu do danych EudraVigilance dla leków ludzkich.

Efektywność prac EMA wymaga zaangażowania również europejskich organizacji pacjentów, konsumentów i pracowników służby zdrowia, których doświadczenie i specyficzna wiedza są bardzo cenne dla Agencji, jednakże organizacje te muszą spełniać określone wymagania, które dotąd były przez EMA corocznie weryfikowane. Ze względu na dużą czasochłonność tego procesu zaproponowano, by weryfikacja dotyczyła losowo wybieranych 20% organizacji, a pozostałe by składały roczne deklaracje o spełnieniu wymagań. Po rekomendacji działu prawnego EMA, Rada Zarządzająca przyjęła te zmiany.

Na posiedzeniu tradycyjnie przedstawiono także szereg raportów: komitetu naukowego (tym razem Komitetu ds. Zaawansowanych Technologii w Produktach Leczniczych - Committee on Advanced Technologies - CAT), roczny raport EMA i raport z prac Komisji Europejskiej.

W ramach działań zarządczych Rada Zarządzająca podjęła szereg decyzji nie tylko usprawniających prace Agencji, ale też dostosowujących prawne ramy jej funkcjonowania do specyfiki EMA oraz wymogów Komisji Europejskiej.

Kolejne, setne posiedzenie Rady Zarządzającej, odbędzie się w czerwcu tego roku.

# CZYTAJ ULOTKI LEKÓW

## ULOTKA - TWOJE BEZPIECZEŃSTWO

### Ulotka zawiera następujące dane:

- **Skład** (substancje wchodzące w skład leku).
- **Wskazania** (w jakich przypadkach lek zastosować).
- **Dawkowanie** (kiedy i w jaki sposób przyjmować lek).
- **Przeciwwskazania** (kiedy leku nie brać).
- **Interakcje** (z jakimi innymi lekami nie można stosować leku).
- **Ostrzeżenia** (kiedy szczególnie trzeba uważać przyjmując lek).
- **Działania niepożądane** (jakie działania - poza spodziewanymi leczniczymi - mogą wystąpić użyciu leku).
- **Warunki przechowywania** (jak i gdzie przechowywać lek).
- **Podmiot odpowiedzialny** (nazwa i dane kontaktowe producenta leku).

Ulotki niektórych leków są oznakowane symbolem czarnego odwróconego trójkąta.

Nie jest to powód do niepokoju.

Czarny trójkąt oznacza, że w sposób szczególnie intensywny zbiera się dane o tych lekach.



Lek  
Bezpieczny

### Pamiętaj!

- Nie odstępuj Twojego leku nikomu - nawet jeżeli ten ktoś ma identyczne objawy jak Twoje.
- Sprawdź datę przydatności leku do użycia umieszczoną na opakowaniu.
- Nie przekładaj leku do innych opakowań, nie wyrzucaj ulotki.
- Zadbaj, by leki stosowane przez domowników nie były dostępne dla dzieci.
- Długość leczenia i dawkowania leku jest dokładnie określona przez lekarza.
- W przypadku leków dostępnych bez recepty stosuj się do zaleceń farmaceuty i informacji zawartych w ulotce.
- Noś przy sobie listę leków, które stosujesz. Pokazuj ją lekarzowi podczas każdej wizyty i w aptece przy zakupie leków.
- Taki spis ułatwi także pracę ratowników w sytuacjach nagłych

### Zgłaszaj działania niepożądane

Obserwuj jak reagujesz na przyjmowane leki. Jeżeli wystąpią działania inne niż lecznicze skontaktuj się z lekarzem.

Informacje o takich działaniach możesz zgłosić także farmaceutyce, Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych lub producentowi leku. Przyczyni się to do uzupełnienia i aktualizacji wiedzy o leku.

więcej informacji  
[www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)

Jeżeli po przeczytaniu ulotki masz wątpliwości, czegoś nie rozumiesz, coś cię niepokoi – proś o wyjaśnienia Twojego lekarza lub farmaceuty.



Rzecznik Praw Pacjenta



PREZES  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 1/2018 (15)

*Szanowni Państwo,*

W pierwszym numerze Biuletynu z 2018 roku przedstawiamy artykuł dotyczący niepożądanych działań leków u pacjentów w podeszłym wieku. Wiadomo, że jest to populacja, wymagająca szczególnej uwagi, podatna na występowanie powikłań. Jest to konsekwencją zwykłych, fizjologicznych procesów starzenia, ale także wielochorobowości i konieczności stosowania leków, które mogą wchodzić ze sobą w interakcje czy działać niekorzystnie na ten sam narząd.

Drugi tekst dotyczy ograniczenia stosowania gadolinowych środków kontrastowych.

W „Aktualnościach” znajdują Państwo także informację o wycofaniu z lecznictwa roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobie (HES).

Decyzje podjęte na forum unijnym, dotyczące roztworów HES i środków cieniujących zawierających pochodne gadolinowe mają jeden wspólny mianownik. Uzmysławiają jak długi i złożony jest proces oceny kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Wiadomo, że każdy zarejestrowany lek podlega ocenie. Dokonuje się analiz ukierunkowanych na konkretne problemy związane z farmakoterapią, stawia pytania, na które odpowiedzi szuka się poprzez prowadzenie badań klinicznych czy epidemiologicznych itd.

Wszystkie te działania mają służyć podejmowaniu właściwych kroków prowadzących do możliwie efektywnej i bezpiecznej terapii.

W przeciwieństwie do kwestii związanych z jakością leków, gdy decyzje podejmowane są błyskawicznie (np. wycofanie serii danego produktu bezpośrednio po stwierdzeniu, że nie spełnia ona wymagań), sprawy związane z bezpieczeństwem wymagają długiej analizy i przeglądu wielu danych, które nie zawsze są oczywiste. Niełatwo odpowiedzieć na pytanie, czy zgromadzone dowody na istnienie jakiegoś problemu są wystarczająco mocne, by stanowiły podstawę ograniczenia stosowania leku, czy wręcz wycofania go z lecznictwa. Warto prześledzić ten proces.

W Biuletynie zamieściliśmy też materiał omawiający decyzje organów europejskich podjętych w ostatnim czasie dotyczące bezpieczeństwa stosowania wielu innych leków.

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

Zachęcamy Państwa do zapoznania się z wybranymi tekstami.

Prezes Urzędu

Grzegorz Cessak

# Niepożądane działania leków jako przyczyna przyjęć do szpitala pacjentów w podeszłym wieku

## *Adverse drug reactions as a cause of hospitalization in older patients*

Agata Maciejczyk, Magdalena Jabłońska

*Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

**Słowa kluczowe:** niepożądane działanie leku, polipragmazja, populacja geriatryczna

**Streszczenie:** Wyższe ryzyko hospitalizacji starszych pacjentów, związane z niepożądanymi działaniami leków wynika z zależnych od wieku zmian w działaniu leków, współwystępowania kilku chorób, przyjmowania jednocześnie wielu leków, ich niewłaściwego stosowania, w tym błędów, niestosowania się do zaleceń lekarza i niewystarczającego nadzoru nad terapią.

**Key words:** adverse drug reactions, polypharmacy, geriatric population

**Summary:** The higher risk of drug – related hospitalizations in older persons is caused by age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, a high number of chronic illnesses, polypharmacy, inappropriate use of drugs, involving errors, medication non-adherence and insufficient monitoring of therapies.

Zapewnienie bezpiecznej farmakoterapii jest niełatwym zadaniem. Bywa szczególnie trudne w przypadku niektórych grup chorych. Na pierwszy plan wysuwają się ludzie starsi, stanowiący zresztą najliczniejszą subpopulację pacjentów.

Część problemów nie wynika w tym przypadku z toczących się procesów chorobowych, a jest konsekwencją nieuchronnych, postępujących z wiekiem zmian fizjologicznych, wpływających na metabolizm leków. Przykładowo u osób w podeszłym wieku wchłanianie leków jest zaburzone z powodu wzrostu odczynu soku żołądkowego, zwolnieniu ulega perystaltyka jelit, zmniejsza się objętość wody całkowitej w organizmie, zmniejsza się stężenie albumin w surowicy, inaczej funkcjonują nerki - osłabieniu ulega perfuzja i filtracja kłębuszkowa, wydalanie i wchłanianie zwrotne - co wpływa na stężenia leków wydalanych głównie przez ten narząd np. antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, enalaprylu czy pochodnych sulfonilomocznika.

Osłabienie i szczególnie kondycja ludzi starszych, z ich mniejszą zdolnością utrzymania homeostazy organizmu i związanego z tym wolniejszego tempa powrotu do zdrowia po chorobie są także przyczyną większej szkodliwości leków.

W wielu przypadkach brak jest dowodów naukowych na potwierdzenie słuszności stosowania danego leku u osób starszych, ponieważ nie są one w wystarczają-

jącym stopniu reprezentowane w badaniach klinicznych. Dodatkowo wytyczne postępowania skupiają się zwykle na 1 jednostce chorobowej, pomijając najbardziej typowe sytuacje współwystępowania u osób sędziwych dwóch lub więcej chorób.

Fakt, że osoby w podeszłym wieku są przeważnie wykluczane z udziału w badaniach klinicznych sprawia, że wiedza o działaniu leków u tej populacji pochodzi głównie z obserwacji zwykłej praktyki klinicznej i w ten sposób jest zdobywana i uaktualniana.

Głównym zjawiskiem wpływającym na stopień złożoności analizowanych problemów jest wielochorobowość i związane z nią stosowanie leków - polipragmazja (zwykle definiowana jako przyjmowanie co najmniej 5 leków). Szacuje się, że 44% pacjentów osiagających wiek 75 lat ma więcej niż jedną dolegliwość, a 9% ma 4 lub więcej chorób wymagających stosowania leków [1].

Termin polipragmazja źle się kojarzy, ale w wielu przypadkach nie ma innej możliwości jak podawanie kilku leków. Właściwe postępowanie dotyczy sytuacji, gdy są podstawy do założenia, że chory powinien odnieść korzyść z zastosowania leków. Obawa przed przepisaniem kilku leków może prowadzić do rezygnacji z podania leku koniecznego. Z drugiej strony związek pomiędzy polipragmazją a negatywnym wynikiem klinicznym może nie być tak dobrze udokumentowany jak się powszechnie uważa.

W wielu analizach z tym związanych, nie brano pod uwagę wielochorobowości jako czynnika utrudniającego interpretację wyników. Należy pamiętać, że chociaż polipragmazja zwykle stwarza problemy, nie zawsze jest niewłaściwym postępowaniem.

Bywa jednak, że polipragmazja jest jednym z czynników wpływających na przyjmowanie leków w nieprawidłowy sposób. Szacuje się, że 50% pacjentów nie stosuje leków zgodnie z zaleceniami lekarza [2].

Stosowanie się pacjenta do zaleceń postrzega się obecnie jako część systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

*Brak uwzględnienia przez pacjenta wskazówek lekarza wymienia się jako jeden z rodzajów błędów w podawaniu leków. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że około połowa pacjentów nie stosuje się do tych zaleceń. Można więc nazwać to zjawisko „cichą epidemią”. Oszacowała ona, że brak stosowania się do wskazówek lekarza jest przyczyną od 21 do 36% niepożądanych działań leków (ndl), którym można byłoby zapobiec - w tym narastania oporności bakterii na antybiotyki, nieskuteczności leczenia, przedłużenia hospitalizacji czy zwiększenia kosztów terapii. Przyczyny takiego postępowania chorych są wielorakie, poczynając od braku akceptacji smaku, postaci i drogi podania leku, poprzez jego koszt, po długość kuracji, zapominanie o przyjęciu kolejnej dawki, stosowanie wielu leków jednocześnie czy brak porozumienia między lekarzem i pacjentem. Mamy więc do czynienia z różnorodnymi czynnikami: socjologicznymi, ekonomicznymi, odnoszącymi się do organizacji opieki zdrowotnej, wynikającymi z właściwości leków, relacji lekarz - pacjent, stanu pacjenta itd. Niewątpliwie zaawansowany wiek chorego wpływa na zdolność zapamiętywania wskazówek, a konieczność zażycia wielu leków pogłębia trudności.*

Ważne, by zastanowić się nad motywacją pacjenta, jego lękami, brakiem rozumienia, skłonnością do zapominania, dziedzinami, które stanowią dla niego tabu. Nie powiemy nic nowego, gdy wskażemy, że otwarta rozmowa buduje zaufanie, które może ułatwić pacjentowi przyznanie się do tego, że nie stosuje się do zaleceń lekarza i wskazania powodów dla których tak postępuje.

W Szwajcarii w Lozannie stworzono program dotyczący stosowania się pacjenta do wskazówek jak przyjmować lek. Obejmuje on między innymi rozmowę pacjenta z farmaceutą ustalającą jakie leki przyjmuje pacjent, z codzienną informacją zwrotną o wypełnianiu zaleceń. Widać palącą potrzebę sta-

łej opieki nad pacjentami w czasie terapii, która nie może kończyć się w chwili przepisania leku [3].

*Szacuje się, że od 30 do 50% pacjentów z chorobami przewlekłymi przyjmując leki nie stosuje się do wskazówek lekarza.*

Są sytuacje kliniczne wymagające szczególnej uwagi i stworzenia nowych strategii oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej nowych leków.

Dotyczy to między innymi leków podawanych w chorobach rzadkich, chorób którym towarzyszy zagrożenie życia, leków dla których nie dysponujemy odpowiednio liczebnymi badaniami klinicznymi, pacjentów z kilkoma chorobami.

Nie należy też zapominać, że u części osób ważną rolę w pojawieniu się ndl odgrywają predyspozycje genetyczne.

Wielu autorów wykazuje, że istotną przyczyną ndl jest niepotrzebne i nieprawidłowe przyjmowanie leków. Wielochorobowość znacznie zwiększa ryzyko pojawienia się ndl między innymi dlatego, że zwiększa możliwość wystąpienia interakcji. Trzeba tu brać pod uwagę zarówno interakcje lek-lek jak zależności lek-choroba. Do najczęstszych interakcji lekowych należą interakcje pomiędzy warfaryną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub aspiryną, amiodaronem a digoksyną, amiodaronem a fenotiazyną, beta-adrenolitykiem a werapamillem.

Obliczono, że ryzyko interakcji wynosi 81% gdy pacjent przyjmuje 15 lub więcej leków, w porównaniu z 11% gdy stosuje 2 do 4 leków.

Z badania przeprowadzonego we Włoszech wynika, że u osób starszych występują 4 do 7 razy częściej ndl będące powodem hospitalizacji. Grupą obciążoną największym ryzykiem są starsze kobiety cierpiące na kilka chorób.

Koszty leczenia ndl rosną i przykładowo już w roku 2006 wynosiły w Hiszpanii 272 miliony w porównaniu z 226 milionami w 2001 r.

Grupy leków powodujące najwięcej ndl wymagających hospitalizacji to:

leki hematologiczne, głównie przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, niskocząsteczkowe heparyny.

Terapia lekami przeciwzakrzepowymi była przyczyną około 75% przyjęć do szpitala związanych z farmakoterapią.

Drugą w kolejności grupą leków były insuliny i doustne leki przeciwcukrzycowe, powodujące od 6,6 do 28% hospitalizacji. Ponad 90% z nich wynikała

z hipoglikemii definiowanej jako poziom glukozy mniejszy niż 2,8 mmol/l (50 mg/dl) z widocznymi objawami lub 2,2 mmol/l (40 mg/dl) bez widocznych objawów. U starszych ludzi częściej występowały zawroty głowy, osłabienie, splątanie, koszmary senne, delirium niż objawy takie jak potliwość, palpacje i drżenia. Przypadki hipoglikemii, której towarzyszyły zaburzenia umysłowe z utratą przytomności lub napadami drgawkowymi należą do często występujących objawów. Możliwe są upadki, złamania, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu. Stosowanie kilku leków może powodować różnego rodzaju objawy np. leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy hipoglikemii, wiele leków wchodzi ze sobą w interakcje np. kotrimoksazol może zwiększać działanie pochodnych sulfonilomocznika i powodować ryzyko wystąpienia hipoglikemii. U niektórych osób zaburzenia poznawcze uważa się za konsekwencję powtarzających się epizodów hipoglikemii.

Hipoglikemia wywołana przez insulinę częściej staje się powodem hospitalizacji niż doustne leki przeciw cukrzycowe. Pochodne thiazolidinedionu mogą wywoływać wzrost masy ciała, zatrzymanie płynów, niewydolność serca, a także zwiększać podatność na złamania, co ogranicza ich stosowanie u starszych pacjentów. Stosowane ogólnie kortykosteroidy stały się przyczyną - zgodnie z różnymi szacunkami od 1,8 do 13,5% przyjęć do szpitala. Mogą one wywoływać krwawienia z przewodu pokarmowego, zakrzepicę żył głębokich i powierzchniowych oraz hiperglikemię. Wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia płuc obserwuje się u chorych stosujących kortykosteroidy wziewne, szczególnie flutikazon podawany w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w celu zmniejszenia liczby zaostrzeń choroby.

Leki stosowane w chorobach krążenia były częstą przyczyną hospitalizacji (szacowanej na 9,8-48,4%). Z badań wynikało, że konieczność przyjęcia do szpitala najczęściej wywołały ndl związane ze stosowaniem leków moczopędnych (1,1-27 %). Głównymi objawami klinicznymi towarzyszącymi podawaniu diuretyków są omdlenia, zaburzenia elektrolitowe (przede wszystkim hiponatremia i hipokaliemia) z lub bez spadku ciśnienia, z odwodnieniem, ostrą niewydolnością nerek czy dną. Diuretyki bywają odpowiedzialne także za upadki prowadzące do hospitalizacji. Inhibitory konwertazy angiotensyny są powodem od 2,9 do 13,9% hospitalizacji jako leki odpowiedzialne za hipoglikemię, upadki/omdlenia, niedociśnienie, zawroty głowy, kaszel, obrzęk naczynioruchowy. Leki beta-adrenolityczne były przyczyną 6-9% przyjęć do

szpitala z powodu omdleń, bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego i innych typów arytmii jak też niedociśnienia i hipoglikemii. Sama digoksyna była przyczyną od 2,9 do 9,7% hospitalizacji z powodu bradykardii, omdleń, bloku przedsionkowo-komorowego, zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, innych arytmii, nudności, wymiotów czy zapać.

Leki należące do antagonistów wapnia były powodem od 4,2 do 10% hospitalizacji z powodu omdleń, niedociśnienia, bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego, innych arytmii, krwawienia z przewodu pokarmowego, uporczywych zapać.

Leki przeciwbólowe, w tym głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stały się przyczyną 6,2-17,8% przyjęć do szpitala. Najczęstszym ndl wymagającym hospitalizacji są krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawień wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. NLPZ są odpowiedzialne za pogorszenie czynności nerek. Zalecanym lekiem przeciwbólowym pierwszej linii jest paracetamol, aczkolwiek jego przedawkowanie jest najczęstszą przyczyną niewydolności wątroby. Paracetamol może być także przyczyną niewydolności nerek, zwłaszcza gdy stosowany jest przez wiele lat w dużych dawkach.

Opioidowe leki przeciwbólowe były przyczyną 1,8-6% hospitalizacji u pacjentów w podeszłym wieku. Depresja oddechowa jest najcięższym, zagrażającym życiu objawem wywoływanym przez leki tej grupy. Inne ndl to zapać, nudności, wymioty, sedacja, omamy, splątanie, upadki.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy były powodem od 3,6 do 20% hospitalizacji. Wywoływały splątanie, śpiączkę, omdlenia, zaburzenia oddychania, i wiele innych objawów. Upadki są główną przyczyną urazów, hospitalizacji i zgonów.

Wywołana przez leki psychotropowe hiponatremia może być powodem delirium, napadu drgawkowego, rabdomiolizy, a także jest czynnikiem ryzyka złośliwego zespołu neuroleptycznego. Atypowe leki antypsychotyczne (głównie olanzapina i risperidon) związane są z nieznacznym wzrostem ryzyka zgonu i udaru u pacjentów z otępieniem.

Konwencjonalne leki antypsychotyczne także zwiększają ryzyko zgonów, udaru, nagłej śmierci sercowej z powodu arytmii, natomiast przedmiotem kontrowersji jest kwestia zwiększania ryzyka zawału mięśnia sercowego przez te leki.

Inhibitory cholinesterazy i memantyna są często przepisywane starszym osobom z otępieniem. Stosowanie leków tej grupy związane jest ze wzrostem

częstości omdleń, bradykardii, konieczności stosowania stymulatora serca, złamań szyjki kości udowej. Preparaty litu często stosowane w leczeniu afektywnej choroby dwubiegunowej u osób starszych wchodzi w interakcje z diuretykami i lekami z grupy NLPZ, wpływając niekorzystnie na pracę nerek. Leki te podwyższając poziom litu mogą zwiększać jego toksyczność [4].

Badanie analizujące przyjęcie do szpitala osób w wieku 65 lat i starszych przeprowadzono w dwóch tasmańskich szpitalach.

Na 1008 hospitalizacji szpitala 18,9% związana była z ndl. Większości (88,5%) można było zapobiec. Najczęściej występowały dolegliwości ze strony układu krążenia (29,3%) oraz reakcje neurologiczne i psychiczne (20,0%), dolegliwości ze strony nerek i układu moczopłciowego (15,2%). Grupą leków, z którymi związana była największa liczba ndl były diuretyki, leki działające na układ renina-angiotensyna (16,4%), beta-adrenolityki (7,1%), leki przeciwdepresyjne (6,9%), leki przeciwzakrzepowe (6,9%). Związek przyczynowo-skutkowy między lekiem a reakcją oceniono według algorytmu Naranjo za pewny w 5,8% przypadków, 70,1% prawdopodobny, 24,1% możliwy. W 93,2% przypadków pacjenci powrócili do zdrowia.

Zwykle ndl prowadzące do hospitalizacji wynikały z przyjęcia dwóch lub większej liczby leków o podobnym profilu ndl.

Autorzy publikacji wskazali, że częstość ndl w USA wzrosła w latach 1999-2006, w tym zwiększyła się liczba zgonów starszych pacjentów [5]. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez Holendrów szacuje się, że ndl powodują 100,800-197,000 zgonów rocznie w UE, a odsetek nieplanowanych przyjęć do szpitala spowodowanych ndl wynosił 5,6%. Z badań prowadzonych we Włoszech w latach 2004-2005 oraz 2009 wynika, że 6-11% przyjęć na oddziały geriatryczne jest konsekwencją ndl. Podobne badania przeprowadzone w Belgii (2007), Francji (2002-2003) i Chinach (2008-2011) wykazały, że od 7 do 30% przyjęć na szpitalne oddziały ratunkowe wynika z ndl.

W australijskim badaniu przeprowadzonym w dwóch szpitalach na Tasmanii za kryteria świadczące o tym, że ndl można było zapobiec przyjęto że:

- stosowane leki nie były odpowiednie, jeżeli wziąć pod uwagę stan pacjenta,
- dawka, częstość podawania, droga podania były niewłaściwe, jeżeli wziąć pod uwagę wiek, masę ciała, stan choroby,

- nie monitorowano przebiegu leczenia lub nie przeprowadzono wymaganych badań laboratoryjnych,
- u pacjenta w przeszłości występowała reakcja nadwrażliwości na podawany lek,
- udokumentowano wystąpienie interakcji lekowej,
- udokumentowano, że stężenie leku w surowicy było wyższe niż dawka terapeutyczna,
- powodem ndl był brak przestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarza,
- ndl był wynikiem popełnienia błędu w podaniu leku.

Nie wszyscy z 1789 pacjentów zostali zakwalifikowani do badania m.in. z powodu braku wyrażenia zgody na badanie lub stanu klinicznego, który nie pozwalał na zebranie wywiadu od pacjenta.

Średni wiek chorych włączonych do badania (1008) wynosił 81 lat, średnia liczba leków przyjmowanych przez większość uczestników badania (w 89,0% przypadków) to 5 lub więcej. Liczba mężczyzn i kobiet była prawie równa. U 191 pacjentów (18,9%) wystąpił ostry stan wymagający hospitalizacji. W tej grupie średni wiek chorych wynosił 82 lata, z czego 54,5% stanowiły kobiety. Średnia liczba leków przyjmowanych przez pacjentów w chwili przyjmowania do szpitala wynosiła 11. Spośród 191 chorych z ndl 83 czyli 43,5% stosowała leki dostępne w sprzedaży odręcznej, a 43 (22,5%) leki roślinne. Nie stwierdzono jednak, by te leki wywoływały ndl. Średni czas pobytu w szpitalu wynosił 6 dni.

U 102 chorych (94,4%) występowały uprzednio ndl ale leki które je wywoływały zostały zastąpione innymi. Tylko u dwóch chorych (1,1% z pacjentów przyjętych do szpitala) wystąpiły te same ndl co uprzednio (wysypka po furosemidzie, zawroty głowy po pregabalinie).

Z 191 chorych z ndl u 100 (52,4%) wystąpiło jedno ndl, 62 (32,5%) doświadczyło dwóch ndl, 18 (9,4%) miało 3 ndl, u 6 (3,1%) wystąpiły 4 ndl, u 4 (2,1%) 5 ndl, u 1 (0,5%) 6 ndl. U 58 (30,4%) chorych ndl wywołał jeden lek, a u 133 (69,6%) ndl wywołało połączenie leków. W większości przypadków - 123 (64,4%) stosowano dwa lub więcej leków o podobnym profilu ndl. Stwierdzone, że 328 ndl stanowiących powód hospitalizacji wywoływały 452 leki.

Leki, po których ndl występowały najczęściej to leki sercowo-naczyniowe 269 (59,5%), leki działające na układ nerwowy -100 (22,1%) i leki przeciwzakrzepowe - 31 (6,9%). Spośród leków sercowo-naczyniowych leki moczopędne 108 (23,9%), leki działające na układ renina-angiotensyna 74 (16,4%) i leki be-



ta-adrenolityczne – 32 (7,1%) należały do tych grup, które najczęściej wywoływały ndl. Z leków działających na ośrodkowy układ nerwowy leki antydepresyjne 31 (6,9%) i opioidy 22 (4,9%) – najczęściej wywoływały ndl. Biorąc pod uwagę konkretne leki – furosemid był powodem hospitalizacji z powodu ndl w 61 przypadkach (13,5%), metoprolol w 15 (3,3%), perindopril w 19 (4,2%), metoprolol w 15 (3,3%), kandesartan w 15 (3,3%), amitryptylina w 14 (3,1%).

Analizując profil ndl najczęściej obserwowano reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego 96 (29,3%), reakcje neurologiczne i psychiczne 72 (20,0%), ze strony nerek i układu moczowo-płciowego 50 (15,2%), hematologicznego 35 (10,7%). Ze 328 ndl aż 286 (87,2%) oceniono jako możliwe do uniknięcia, a 169 (88,5%) to przypadki, w których można było zapobiec konieczności hospitalizacji. Z 191 przyjęć do szpitala 178 (93,2%) ndl ustąpiło i pacjenci wrócili do zdrowia, w 4 przypadkach (2,1%) ndl zakończyły się zgonem pacjenta, a w 9 przypadkach (4,7%) dalsze losy pacjenta były nieznane, ponieważ chorzy zostali przeniesieni do innych szpitali. Przypadki zakończone śmiercią pacjenta wynikały z toksycznego działania digoksyny, pancytopenii po aspirynie podawanej w połączeniu z innymi lekami (metotreksat, hydrochlorochina), hipotensji wywołanej podaniem leku moczopędnego, inhibitora ACE (perindopril) i beta adrenolityku (karwedilol) oraz ostrej niewydolności nerek związanej z podaniem inhibitora ACE (fosinopril) i leku moczopędnego (indapamid). Chory przyjęty z powodu zatrucia digoksyną zmarł na skutek zapalenia płuc, a pacjent z pancytopenią w wyniku niewydolności wielonarządowej. Pacjent hospitalizowany z powodu niedociśnienia zmarł z powodu arytmii. Niewydolność wielonarządowa stała się przyczyną zgonu chorego hospitalizowanego z powodu ostrej niewydolności nerek.

Ze stwierdzonych 181 interakcji lekowych 82 z nich (42,0%) spowodowało ndl wymagające leczenia szpitalnego. Interakcje objawiły się m.in. splątaniem wywołanym podaniem kilku antydepresantów, niedociśnieniem wywołanym przez środki obniżające ciśnienie tętnicze, krwawienia spowodował klopido-grel i aspiryna, niewydolność nerek jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i leku moczopędnego [5]. Jednym z powodów ndl u osób starszych są błędy w podaniu leku. Niewłaściwe przepisanie leku definiowane jest jako zaordynowanie leku, jeżeli ryzyko ndl przeważa nad potencjalnymi korzyściami z leczenia, w szczególności gdy istnieją bezpieczniejsze warianty terapii.

Trzeba wiedzieć, których leków lepiej unikać oraz ja-

kie objawy występujące u chorego powinny spowodować przerwanie leczenia i ewentualną jego zmianę.

Jedną z przyczyn ndl jest brak właściwego monitorowania terapii. Niestety, nie wszystkie ndl można przewidzieć, a ndl u osób starszych mogą mieć poważniejsze konsekwencje, w tym konieczność hospitalizacji. Dlatego też właściwa kontrola pacjentów ma większe znaczenie w przypadku pacjentów sędziwych, zwłaszcza, gdy cierpią oni na kilka chorób i przyjmują wiele leków. Leki, których stosowanie wymaga regularnego monitorowania, są też najczęstszą przyczyną hospitalizacji.

Błędy prowadzące do ndl mogą się zdarzyć podczas odczytywania recepty, wydawania, podaniu leku. Błędy w podaniu leku stanowią około 26 % ogólnej liczby wszystkich ciężkich ndl wynikających z błędów na którymś z etapów terapii.

Dwa badania dotyczące leczenia szpitalnego wykazały, że 11,5-19% podań obarczonych było błędem, a od 3,1 do 7% błędów mogło potencjalnie przynieść szkody pacjentowi. Większość (97%) błędów popełniają sami pacjenci podczas przyjmowania leków w domu. Błędy polegają na przyjęciu podwójnej dawki, niewłaściwej dawki, przyjęcia niewłaściwego leku, niewłaściwą drogą, w nieprawidłowym czasie. Błędy przy wydawaniu leku z apteki stanowią 2,26%.

Przytoczone dane dotyczą ośrodków zagranicznych, ale odzwierciedlenie podobnych sytuacji klinicznych możemy znaleźć w ubiegłorocznych zgłoszeniach ndl, jakie napłynęły do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji.

Wśród leków, które wywoływały ndl wymagające hospitalizacji starszych pacjentów były m.in. leki przeciwzakrzepowe.

Dwa przykładowe przypadki dotyczyły stosowania enoksaparyny.

Pierwsze ze zgłoszeń, przekazane przez lekarza specjalistę chorób wewnętrznych i chorób płuc, opisywało sytuację kliniczną pacjentki w wieku 83 lat, która z powodu żyłnej choroby zakrzepowatej przyjmowała podskórnie enoksaparynę w dawce 80 mg dwa razy na dobę. W ósmej dobie u chorej zdiagnozowano krwiak zaotrzewnowy z następczą niedokrwistością pokrwotoczną. Krwiak wymagał zaopatrzenia chirurgicznego. Lekarz ocenił powikłanie jako ciężkie, zagrażające życiu. Była to reakcja spodziewana (opisana w charakterystyce produktu leczniczego).

Drugi przypadek nadesłany przez farmaceutę, doty-

czył pacjentki w wieku 86 lat, z zatorowością płucną leczonej enoksaparyną podawaną podskórną w dawce 60 mg dwa razy na dobę. Chora przyjmowała też warfarynę w dawce 5 mg na dobę oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg na dobę. W dziewiątej dobie leczenia u kobiety zdiagnozowano olbrzymi krwiak w powłokach brzusznych, który zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Reakcję oceniono jako ciężką, spodziewaną. Wszystkie stosowane leki mogły przyczynić się do powstania krwiaka.

Dwa przykładowe zgłoszenia opisywały konsekwencje podawania acenokumarolu.

Jeden z opisów, przekazany przez specjalistę chorób wewnętrznych, dotyczył pacjenta w wieku 69 lat, który z powodu migotania przedsionków zażywał acenokumarol w dawce 1 mg na dobę. U chorego wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji. Była to reakcja ciężka, spodziewana.

Podobny przypadek dotyczył pacjenta w wieku 81 lat leczonego acenokumarolem w dawce 1-4mg z powodu migotania i trzepotania przedsionków. U chorego wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji. Dodatkowym czynnikiem mogącym u tego pacjenta przyczynić się do wystąpienia krwawienia była przebyta choroba wrzodowa. Reakcja także w tym przypadku oceniona została jako ciężka i spodziewana.

Dwa przykładowe zgłoszenia dotyczyły stosowania warfaryny.

Pierwszy przypadek, zgłoszony przez lekarza, opisywał powikłania u 87 letniej pacjentki z migotaniem i trzepotaniem przedsionków, leczonej około pół roku warfaryną w dawce 1,5 mg na dobę. U pacjentki wystąpił masywny wylew krwawy obejmujący kończynę górną prawą, prawą pierś z obrzękiem w/w części ciała i bolesnością. Ndl wymagało hospitalizacji. Zakwalifikowane zostało jako ciężkie i spodziewane.

Drugi przypadek, zgłoszony przez lekarza specjalistę chorób wewnętrznych, opisuje konsekwencje stosowania warfaryny u 76 letniego pacjenta z migotaniem i trzepotaniem przedsionków. Chory zażywał przez około 1 miesiąc warfarynę w dawce 5 mg. U mężczyzny wystąpił krwiomocz i krwioplucie. Mężczyzna stosował też inne leki, w tym kwas acetylosalicylowy, ramipril, bisoprolol, rosuwastatynę i pantoprazol. Reakcję oceniono jako ciężką (hospitalizacja) i spodziewaną.

Dwa przykładowe zgłoszenia dotyczyły rywaroksabanu.

Pierwszy przypadek, przekazany przez lekarza neurologa, opisywał udar krwotoczny prawej półkuli mózgu i zgon w mechanizmie wgłobienia wywołanego obrzękiem mózgu w przebiegu krwotoku u kobiety w wieku 74 lat. Chora otrzymywała rywaroksaban w dawce 20 mg na dobę, z powodu napadowego migotania przedsionków. Pacjentka leczona był również z powodu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej. Chora miała wszczepiony stymulator serca. W zgłoszeniu nie podano jakie inne leki przyjmowała. INR w chwili przyjęcia do szpitala wynosił 1,66, APTT 57,4 s przy wartości normy 38,4 s, płytki krwi 12 G/l.

Krwawienia, w tym udar krwotoczny jest spodziewanym, ciężkim działaniem niepożądanym dla rywaroksabanu

Drugi przypadek, opisany przez lekarza neurologa, również zakończony zgonem, dotyczył pacjenta w wieku 85 lat, leczonego od kilku miesięcy rywaroksabanem w dawce 20 mg na dobę, prawdopodobnie z powodu migotania przedsionków. U chorego wystąpił krwotok z przewodu pokarmowego, ze strony przewodu słuchowego zewnętrznego lewego oraz podspojówkowo prawego oka. W przebiegu krwotoku wystąpiła ostra niewydolność nerek i udar niedokrwienny pnia mózgu. U pacjenta wcześniej występowała przewlekła choroba nerek w stadium 4, co stanowiło ryzyko krwotoczne, w wywiadzie zapalenie żołądka.

Pięć przykładowych zgłoszeń dotyczyły ndl po dabigatranie

Pierwszy przypadek, zgłoszony przez lekarza geriatrę, opisywał krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentki w wieku 86 lat, która stosowała dabigatran z powodu migotania przedsionków. Lekarz ocenił powikłanie jako zagrażające życiu. Czynnikiem obciążającymi była choroba nowotworowa i związane z tym wyniszczenie organizmu chorej.

Drugi przypadek, przesłany przez lekarza chorób wewnętrznych, dotyczył 75-letniego pacjenta przyjmującego od blisko 3 miesięcy dabigatran w dawce 300 mg na dobę z powodu migotania i trzepotania przedsionków. U chorego wystąpił krwiomocz. Lekarz ocenił reakcję jako ciężką (stała się powodem leczenia szpitalnego).

Trzeci przypadek, opisany przez lekarza, związany był z podawaniem od tygodnia dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 86-letniej kobiecie z powodu migotania i trzepotania przedsionków. U chorej wystąpił krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego wymagający hospitalizacji i podania

leków przeciwzakrzepowych i przetoczenia 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Stanem, który również mógł przyczynić się do wystąpienia krwawienia były polipy jelita grubego.

Lekarz ocenił ndl jako ciężkie.

Czwarty przypadek, nadesłany przez lekarza, opisywał powikłania zakończone zgonem. Pacjent lat 70 z marskością wątroby i zaburzeniami krzepnięcia przyjmował dabigatran w dawce 150 mg z nieznanego powodu. Nie jest również znany czas podawania leku. Oprócz dabigatranu chory stosował metoprolol, spironolakton i betahistynę. Mężczyzna został przyjęty do szpitala w stanie ciężkim, bez kontaktu, z masywnym krwotokiem do światła przewodu pokarmowego, który stał się przyczyną zgonu. Na zaburzenia krzepnięcia mogło mieć wpływ stosowanie dabigatranu.

Piąte zgłoszenie, przekazane przez lekarza kardiologa, dotyczyło kobiety w wieku 82 lat, po udarze, stosującej od miesiąca dabigatran w dawce 300 mg na dobę. U pacjentki wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego i wylewy podskórne. Lekarz ocenił ndl jako ciężkie.

Krwawienia są reakcją spodziewaną dla dabigatranu.

Grupą leków, która miała związek z hospitalizacją starszych pacjentów w roku 2016 były także antybiotyki.

Jednym z opisanych przypadków, zgłoszonych przez lekarza, było stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym u pacjentki w wieku 72 lata, z powodu zapalenia oskrzeli. W szóstej dobie antybiotykoterapii u chorej wystąpiła uogólniona osutka polekowa, będąca przyczyną hospitalizacji. Było to ciężkie, spodziewane ndl.

Podobny przypadek dotyczył, opisanego przez lekarza dermatologa, powikłania po stosowaniu tego samego antybiotyku, u 86-letniej pacjentki, z powodu infekcji dróg moczowych. U chorej w 5 dobie leczenia wystąpił świąd i zmiany rumieniowe na skórze obwodowej. Reakcja oceniona została jako ciężka ze względu na hospitalizację.

Kolejne przypadki związane były z podawaniem klindamycyny.

Jeden, opisany przez lekarza dotyczył uogólnionej osutki polekowej, wymagającej hospitalizacji. Antybiotyk podawano 73-letniej pacjentce, przez 9 dni w dawce 3 razy 300 mg, z powodu zapalenia okostnej. Reakcja oceniona została jako ciężka i spodziewana.

Drugi przypadek, nadesłany przez lekarza, dotyczył

stosowania leku w dawce 2 razy 300 mg na dobę, również we wskazaniu stomatologicznym- zapalenie żuchwy u 86 letniej pacjentki. U chorej w 5 dobie leczenia wystąpiła osutka, będąca powodem leczenia szpitalnego. Ndl było zatem ciężkie. Osutka jest ndl opisanym w informacji o leku, jest to więc reakcja spodziewana.

Jeden z opisów, zgłoszonych przez lekarza wymienił świąd i drobnoplamistą osutkę barwy czerwonej u chorego w wieku 65 lat, leczonego ciprofloksacyną z powodu kaszlu i gorączki. Zgłoszenie oceniono jako spodziewane i ciężkie.

Kolejny przypadek, zgłoszony przez lekarza, to wstrząs anafilaktyczny po podaniu doksyicyliny w dawce 200 mg dwa razy na dobę, z powodu ostrego zapalenia krtani i tchawicy, który wystąpił u 63-letniej pacjentki. Wstrząs anafilaktyczny jest ciężkim spodziewanym ndl dla tego antybiotyku.

Kolejne zgłoszenie, związane ze stosowaniem antybiotyków, przesłane przez lekarza chirurga, dotyczyło 86-letniej pacjentki, której podano cefuroksym w dawce 1,5 g z powodu niedrożności jelit. U chorej nastąpiło zatrzymanie oddechu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego. U kobiety w przeszłości występowała reakcja nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwwzapalne.

Wstrząs anafilaktyczny jest reakcją spodziewaną dla tego antybiotyku.

Przyczyną hospitalizacji pacjentów w podeszłym wieku były także leki innych grup.

Między innymi w ubiegłym roku Departament otrzymał zgłoszenia związane ze stosowaniem karbamazepiny.

W jednym opisie lekarz wymienił jako ndl rozsiane zmiany rumieniowo-obrzękowe, zlokalizowane na skórze tułowia, kończyn górnych i dolnych, u 65 letniej pacjentki leczonej od 3 tygodni karbamazepiną w dawce 400 mg na dobę, z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego. Działanie ze względu na konieczność hospitalizacji oceniono jako ciężkie. Jest to reakcja spodziewana dla karbamazepiny.

W innym przypadku uogólniona osutka polekowa wystąpiła po podaniu karbamazepiny u pacjentki leczonej przez 10 dni z powodu niespecyficznych zmian w EEG. Lekarz zgłaszający ocenił reakcję jako ciężką.

Kolejny przypadek dotyczył hospitalizacji spowodowanej powikłaniami po stosowaniu metamizolu. Zgłoszenie, przekazane przez pielęgniarkę, opisywało drętwienie, obrzęk języka, pokrzywkę na ciele,

zaczernienie dłoni u 76 letniego mężczyzny, który otrzymał metamizol w iniekcji z powodu bólu towarzyszącego kolce nerkowej. Pacjent otrzymał też leki rozkurczowe (drotawerynę, fenpiwerynę z metamizolem i pitofenonem, butylobromek hyoscyny). Było to spodziewane, ciężkie działanie niepożądane.

Ciężkim, spodziewanym dla całej klasy statyn była rabdomioliza z ciężkim uszkodzeniem nerek po zastosowaniu rosuwastatyny. Przypadek, zgłoszony przez lekarza nefrologa, dotyczył 76-letniej pacjentki leczonej przez kilka miesięcy rosuwastatyną w dawce 0,04 g na dobę z powodu przewlekłej, niedokrwiennej choroby serca. Reakcja została oceniona jako ciężka, spodziewana.

Jedno zgłoszenie opisywało powikłania po ibrutynibie, stosowanym przez pół roku u mężczyzny w wieku 65 lat, chorego na przewlekłą białaczkę limfocytową. U pacjenta wystąpiły liczne owrzodzenia skóry o charakterze piodermii zgorzelinowej. Owrzodzenie, w tym piodermia są działaniami niespodziewanymi. W bazie EudraVigilance dotychczas odnotowano 11 przypadków owrzodzenia skóry, nie odnotowano jednak piodermii zgorzelinowej po preparatach ibrutynibu. Związek czasowy przemawia za istnieniem związku przyczynowo-skutkowego między podaniem leku a opisaną reakcją. Lekarz, który przekazał opis zaklasyfikował reakcję jako ciężką.

Kolejne zgłoszenie dotyczyło leczenia olanzapiną w dawce 5 mg na dobę, 65-letniego mężczyzny. Przyczyną podawania leku była schizofrenia. Zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy to bardzo często występujące działania niepożądane po olanzapinie. Może ona także powodować przejściową chorobę zakrzepowo-zatorową. Jeśli doszło u pacjenta do zakrzepu tętnicy wieńcowej, mogło to stać się przyczyną zawału serca.

Cztery zgłoszenia opisywały ndl związane ze stosowaniem podawanego w iniekcji doszkliskowej afliberceptu. Miały one podobny charakter, ale nasilenie objawów było różne.

W pierwszym przypadku lek w dawce 2 mg/0,05 ml podawano 63 letniej pacjentce ze zwyrodnieniem plamki i bieguna tylnego. Po czwartej iniekcji, od razu po podaniu leku, wystąpiło znaczne pogorszenie widzenia i ból, które w ciągu doby powoli ustąpiły. Przy wcześniejszych iniekcjach nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. Reakcja okazała się przemijająca.

W drugim przypadku, o cięższym przebiegu w trzeciej dobie po podaniu iniekcji w tej samej dawce i w tym

samym wskazaniu co w/w, pacjentka lat 78, zgłaszała znaczne pogorszenie widzenia i ból, które nasilały się w czasie. W badaniu stwierdzono objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej (poziom ropy w komorze przedniej, zapalenie w komorze ciała szklistego oraz przymglenie rogówki) i obniżenie ostrości wzroku do ruchów ręki przed okiem. Chora w trybie nagłym została skierowana i przyjęta do kliniki okulistycznej. Włączono miejscowe leki przeciwzapalne, jednak ze względu na stale pogarszający się stan miejscowy w kolejnym dniu wykonano operację łączącą usunięcie soczewki z wszczepieniem sztucznej soczewki oraz pars plana witrektomię z pobraniem materiału na badania mikrobiologicznego. Z pobranego materiału nie wyhodowano drobnoustrojów. Była to 4. iniekcja afliberceptu. Wcześniej nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. W chwili przyjęcia zgłoszenia chora była w trakcie leczenia objawów. Lekarz ocenił działanie niepożądane jako ciężkie (hospitalizacja lub jej przedłużenie). Jest to działanie spodziewane.

W trzecim zgłoszeniu opisano podanie afliberceptu w dawce 2mg/0,05 ml, 89-letniej pacjentce ze zwyrodnieniem plamki i bieguna tylnego. W ósmej dobie po podaniu iniekcji pacjentka zgłaszała znaczne pogorszenie widzenia i ból, które nasilały się w czasie. W badaniu stwierdzono objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej i obniżenie ostrości wzroku do liczenia palców przed okiem. Pacjentkę w trybie nagłym skierowano i przyjęto do kliniki okulistycznej. Podano doszkliskową iniekcję antybiotyków, jednak ze względu na stale pogarszający się stan miejscowy w kolejnym dniu wykonano operację pars plana witrektomię z pobraniem materiału do badania mikrobiologiczne. Z pobranego materiału z worka spojówkowego nie wyhodowano drobnoustrojów. Materiał z ciała szklistego był w trakcie przekazania przypadku do analizy. Była to 4. iniekcja afliberceptu, wcześniej nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. W czasie oceny przypadku pacjentka była w trakcie leczenia objawów. Lekarz ocenił działanie niepożądane jako ciężkie.

Kolejny przypadek dotyczył podania leku w tym samym wskazaniu i dawce 85 letniej kobiecie. Od razu po podaniu iniekcji pacjentka zgłaszała znaczne pogorszenie widzenia i ból, które nasilały się w czasie. W drugiej dobie po iniekcji stwierdzono objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej (poziom ropy w komorze przedniej, zapalenie w komorze ciała szklistego oraz przymglenie rogówki) i obniżenie ostrości wzroku do wątpliwego poczucia światła. Pacjentka w trybie nagłym została skierowana i przyjęta

do kliniki okulistycznej. W tym dniu podano doszkliskowo antybiotyki, jednak ze względu na stale pogarszający się stan miejscowy wykonano operację pars plana witrektomię z pobraniem materiału na badania mikrobiologiczne. Z pobranego materiału nie wyhodowano drobnoustrojów. Była to 4. iniekcja afliberceptu, wcześniej nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. W wywiadzie pacjentka podała reakcje anafilaktyczne po niektórych lekach. W chwili nadesłania zgłoszenia chora była w trakcie leczenia objawów. Lekarz ocenił działanie niepożądane jako ciężkie.

Departament otrzymał też dwa zgłoszenia o ndl, które wystąpiły po zastosowaniu allopurinolu.

Jeden opis wymieniał jako ndl uogólnioną osutkę polekową u 65 letniej kobiety, leczonej allopurinolem w dawce 2 razy 100 mg, z powodu podwyższenia stężenia kwasu moczowego. Reakcja skórna wystąpiła w 15 dobie przyjmowania leku. Oceniona została jako ciężka - stała się przyczyną hospitalizacji. Osutka polekowa to znane działanie dla allopurinolu.

Drugi przypadek także dotyczył reakcji skórnych. Były to zmiany bardzo liczne, zlewne, rumieniowo-obrzękowe, zlokalizowane na twarzy, szyi, tułowi, kończynach górnych i dolnych z towarzyszącym silnym świądem. Lekarz opisujący objawy zlecił pacjentowi lat 72 stosowanie allopurinolu w dawce 100 mg z powodu podejrzenia dny moczanowej. Ndl wystąpiło w ok. 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii. Ze względu na konieczność hospitalizacji reakcja oceniona została jako ciężka.

Pojedyncze zgłoszenia opisywały reakcje po stosowaniu dwóch leków do ssania, z których jeden zawierał substancję antyseptyczną dichlorowodorek cetylpirydyny i znieczulającą miejscowo - chlorowodorek lidokainy oraz drugi produkt zawierający alkohol 2,4-dichlorobenzylowy oraz amyloetakrezol. Opis przypadku przygotował lekarz i dotyczyło ono 87 – letniego mężczyzny, który z powodu bólu gardła stosował dwa preparaty do ssania. Następnego dnia u pacjenta wystąpiła uogólniona osutka skórna, będąca powodem hospitalizacji. Zgłoszenie zostało zaklasyfikowane przez lekarza, jako ciężkie (hospitalizacja lub jej przedłużenie).

W przypadku obu leków opisane reakcje były spodziewane.

Rozsiane zmiany rumieniowo-żółszczające ze świądem wystąpiły u 78 letniego mężczyzny, który zażywał preparat złożony, zawierający paracetamol, guajafezynę i chlorowodorek fenylefryny z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Chory stosował

lek przez 4 doby, a w siódmej dobie rozwinęły się zmiany skórne, które stały się powodem hospitalizacji. Była to reakcja ciężka (hospitalizacja) i spodziewana (dla paracetamolu i guajafezyny).

Przekazano także jedno zgłoszenie, również dotyczące osutki, tyle że spowodowanej zastosowaniem innego leku – meloksikamu w dawce 15 mg na dobę. Produkt zażywał, z powodu zwyrodnienia stawów kręgosłupa, 62 letni mężczyzna. Po przyjęciu 3 dawek leku rozwinęła się reakcja skórna wymagająca hospitalizacji. Opisane ndl było ciężkie i spodziewane.

Ostatni omawiany opis przypadku dotyczył produktu dezynfekcyjnego zawierającego 2-propanol, 1-propanol i 2-biphenylol.

Zgłoszenie zostało przesłane przez anestezjologa. Dotyczyło mężczyzny w wieku 66 lat. Pacjent został znieczulany przewodowo do protezoplastyki kolana. Plecy dezynfekowano preparatem o w/w składzie, który stosowano zgodnie z instrukcją. U pacjenta wystąpiły na pośladkach głębokie oparzenia prawdopodobnie chemiczne, gdyż inne czynniki zostały wykluczone. Osoba zgłaszająca oceniła działanie jako ciężkie. Pacjent w chwili przesłania zgłoszenia był w trakcie leczenia objawów.

Głębokie oparzenia to działanie niespodziewane dla tego produktu, nie ujęte w jego ChPL.

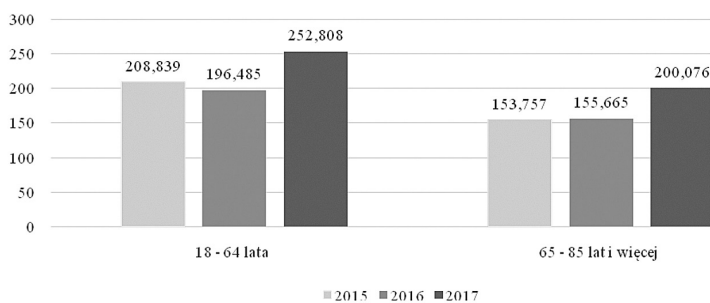
Istnieje związek czasowy między podaniem w/w leków, a wystąpieniem działań niepożądanych u pacjenta.

Jak już wielokrotnie wspominaliśmy z przekazywanych do Departamentu opisów przypadków trudno wyciągać wiążące wnioski, czy dopatrywać się jakichś zależności i tendencji. Mimo stale zwiększającej się liczby zgłoszeń jest ich ciągle mało. Opisane przypadki dotyczące starszych osób hospitalizowanych z powodu ndl stanowią 1,16% ogólnej liczby zgłoszeń przekazanych w 2016 roku w ramach monitorowania spontanicznego. Warto je może być przytoczyć nie w związku z porównaniem danych statystycznych, ale by pokazać konkretnych pacjentów, którzy doświadczyli niepożądanych działań leków. Ktoś powiedział, że „statystyka to też ludzie, tylko nie widać ich łez”. Jest w tym dużo prawdy. Los jednostki zawsze silniej przemawia do wyobraźni odbiorcy. Nikt nie chciałby się znaleźć w sytuacji tych chorych. Stąd podejmowane kroki by ograniczyć do minimum przypadki powikłań, w tym tych wynikających z błędów.

Warto też pamiętać, że opisy przypadków ndl gromadzonych w bazach danych dotyczą przede wszystkim osób starszych. Widać to dobrze na poniższych wykresach.

## Przegląd danych dotyczących niepożądanych działań leków zgłaszanych do europejskiej bazy zgłoszeń Eudravigilance, z podziałem na grupy wiekowe 18–64 lata oraz 65–85 lat i więcej

Na wykresie przedstawiono dane dotyczące zgłaszalności działań niepożądanych w grupie wiekowej 65 – 85 lat i więcej na przestrzeni trzech lat (w przypadku 2017 r. zostały przedstawione dane do dnia 27.11.2017 łącznie). Dla porównania zamieszczono dane dotyczące zgłaszalności w młodszej grupie wiekowej. Dane pochodzą z europejskiego systemu EVDAS (Eudravigilance data analysis system), dotyczą zgłoszeń spontanicznych bez względu na to, czy związek przy-



Wykres 1 Liczba zgłoszonych przypadków działań niepożądanych do europejskiej bazy danych Eudravigilance w grupach wiekowych, w ciągu trzech lat.

czynowo-skutkowy pomiędzy podaniem leku a wystąpieniem działania niepożądanego istniał czy nie.

Liczba opisów przypadków dotyczących działań niepożądanych leków wzrasta z roku na rok równocześnie w obu grupach wiekowych. Dodatkowo, większa liczba zgłoszeń dotyczyła kobiet.

W 2017 r. największa liczba zgłoszeń w grupie wiekowej 65–85 lat i starszych, dotyczyła zaburzeń o charakterze naczyniowym (vascular disorders – 60 768 zgłoszeń), zaburzeń ogólnoustrojowych i w miejscu podania leku (general disorders and administration site conditions – 58 686 zgłoszeń), zaburzeń ze strony układu nerwowego (nervous system disorders – 47 672 zgłoszenia), zaburzeń układu pokarmowego (gastrointestinal disorders – 45 706 zgłoszeń), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (respiratory, thoracic and mediastinal disorders – 38 107 zgłoszeń), urazów, zatruc oraz powikłań proceduralnych (injury, poisoning and procedural complications – 36 295 zgłoszeń), zaburzeń pracy serca (cardiac disorders – 33 060 zgłoszeń), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (skin and subcutaneous tissue disorders – 32 275 zgłoszeń) (Tabela 1).

Dla porównania, w grupie wiekowej 18–64 lata w 2017 r. dominują zaburzenia ogólnoustrojowe

i wynikające z reakcji w miejscu podania leku (88 220 zgłoszeń), zaburzenia układu nerwowego (67 609 zgłoszeń), zaburzenia układu pokarmowego (55 940 zgłoszeń), zaburzenia naczyniowe (55 686 zgłoszeń), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (53 329 zgłoszeń), urazy, zatrucia i powikłania będące konsekwencją zastosowanej procedury (52 413 zgłoszeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (43 343 zgłoszeń) oraz zaburzenia psychiczne (42 286 zgłoszeń).

W 2016 r. tendencja zgłaszalności w kontekście układu narządów, w zakresie którego wystąpiło działanie niepożądane, nie różni się znacząco w porównaniu z rokiem 2017. Największa liczba zgłoszeń w grupie wiekowej 65–85 lat i starszej, także dotyczyła zaburzeń o charakterze naczyniowym (49 935 zgłoszeń), zaburzeń ogólnoustrojowych i wynikających z reakcji miejscowej (43 951 zgłoszeń), zaburzeń ze strony układu nerwowego (37 016 zgłoszeń), zaburzeń układu pokarmowego (35 390 zgłoszeń). W dalszej kolejności najczęściej zgłaszano zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (29 220 zgłoszeń), urazy, zatrucia oraz powikłania będące konsekwencją zastosowanej procedury (28 641 zgłoszeń), zaburzenia pracy serca (25 406 zgłoszeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (22 101 zgłoszeń).

Jak już wspomniano, przyczyną ndl czy niepowodzenia leczenia może być niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. Dotyczy to zwłaszcza leczenia chorób przewlekłych, gdzie blisko 50% starszych pacjentów nie stosuje się do wskazówek lekarza w odniesieniu do co najmniej 1 leku. W USA około 1/3 przyjęć do szpitala z powodów lekowych wynika z braku stosowania się do zaleceń lekarza, 5% przyjęć do szpitala to wynik niepowodzenia leczenia i 1% odstawienia leku, będących wynikiem tego zjawiska. Wpływ na to ma wiele czynników: konieczność przyjmowania wielu leków, skomplikowany schemat ich stosowania, występowanie ndl oraz choroby – depresja, demencja, zaawansowany wiek pacjenta, jego zdolności rozumienia, status socjoekonomiczny, niesprawność, wiedza o swojej chorobie, system opieki zdrowotnej - koszty leków, utrudniony dostęp do lekarza, właściwa edukacja pacjentów przez osoby wykonujące zawód medyczny. Przyczyną zaniechania leczenia może być niedostrzeżenie przez pacjenta objawów i skutków własnej choroby (np. nadciśnienia tętniczego).

Zgromadzone wyniki wskazują na wagę problemu. Dotyczy to zarówno szkód dla pacjenta - pogorszenie stanu jego zdrowia, a w skrajnych przypadkach

Tabela 1. Liczba zgłoszonych w 2017 r. przypadków działań niepożądanych w zależności od układu narządów jakiego dotyczyło zgłoszenie.

Reakcje (SOC – System Organ Class)*	Liczba przypadków (count cases)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (blood and lymphatic system disorders)	20 919
Zaburzenia serca (cardiac disorders)	33 060
Zaburzenia wrodzone, rodzinne, genetyczne (congenital, familial and genetic disorders)	583
Zaburzenia ucha i błędnika (ear and labyrinth disorders)	3 282
Zaburzenia endokrynne (endocrine disorders)	6 188
Zaburzenia oka (eye disorders)	8 865
Zaburzenia układu pokarmowego (gastrointestinal disorders)	45 706
Zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z podaniem leku (general disorders and administration site conditions)	58 686
Zaburzenia wątrobowe (hepatobiliary disorders)	7 568
Zaburzenia systemu immunologicznego (immune system disorders)	20 863
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze (infections and infestations)	24 883
Urazy, zatrucia, powikłania będące wynikiem zastosowanej procedury (injury, poisoning and procedural complications)	36 295
Zaburzenia metaboliczne oraz żywienia (metabolism and nutrition disorders)	22 937
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (musculoskeletal and connective tissue disorders)	25 776
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy (neoplasms benign, malignant and unspecified (incl.cysts and polyps))	13 628
Zaburzenia układu nerwowego (nervous system disorders)	47 672
Reakcje wynikające z wad produktu (produkt tissues)	2 737
Zaburzenia psychiczne (psychiatric disorders)	19 641
Zaburzenia nerek i dróg moczowych (renal and urinary disorders)	17 252
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (reproductive system and breast disorders)	5 310
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	38 107
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (skin and subcutaneous tissue disorders)	32 275
Reakcje wynikające z zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych (surgical and medical procedures)	4 959
Zaburzenia naczyniowe (vascular disorders)	60 768

\*Pojęcia medyczne w systemach Eudravigilance oraz EVDAS (Eudravigilance Data Analysis System) kodowane są na podstawie słownika MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Jest to potwierdzony klinicznie, międzynarodowy słownik terminologii medycznej, według którego pojęcia medyczne kodowane są na kilku poziomach – od najbardziej ogólnego do najbardziej szczegółowego (np. SOC – Blood and lymphatic system disorders – HLGT (High level Group Term) Anemias nonhaemolytic and marrow depression – HLT (High Level Term) Anaemias NEC – PT (Prefered Term)/LLT (Lowest Level Term) Anaemia).

zgonu jak i obciążenia budżetu wynikającego z kosztu dodatkowych hospitalizacji. Należy więc podjąć kroki w celu ograniczenia tego zjawiska. Działania należy podjąć na różnych płaszczyznach:

- poświęcenia większej uwagi zagadnieniom leczenia ludzi starszych w czasie studiów medycznych. Obok zagadnień dotyczących właściwego przepisywania leków i zwrócenia większej uwagi na czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia ndl, a także regularne monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zalecanej terapii;
- należy zwrócić uwagę nie tylko na przepisane leki, ale również na te dostępne bez recepty i stosowane dodatkowo przez chorych, w tym na leki roślinne;
- powinno się wziąć pod uwagę zdanie pacjenta, dowiedzieć się jakie ma oczekiwania i sprawdzać w jaki sposób leki wpływają na jakość jego życia;
- bardzo ważne jest zidentyfikowanie ndl - gdy ono wystąpi i nie przyniosło jeszcze istotnych konsekwencji klinicznych;
- jeżeli jest to możliwe, zastąpić leczenie farmakologiczne innymi formami terapii,

- jeżeli tylko jest to możliwe, należy unikać sytuacji gdy ndl występujące po zastosowaniu jednego zaordynowanego leku musimy leczyć kolejnym lekiem - by nie doprowadzić do swoistej kaskady przepisywania leków;
- niezwykle istotną rolę może odegrać lekarz rodzinny, który posiadałby wiedzę o leczeniu pacjenta nie tylko przez siebie, a także innych specjalistów - jeżeli zaszła potrzeba takiego leczenia;
- warto byłoby zawierać w informacji o leku (np. charakterystyce produktu leczniczego) wyraźny przekaz o możliwości stosowania leku u pacjentach w wieku podeszłym – nie tylko w kontekście dostosowania dawki – jeżeli zachodzi taka potrzeba, ale też zwrócenia uwagi jakie współtowarzyszące choroby/dolegliwości pozwalają lub wykluczają przepisanie leku. Równie ważne jest zawarcie informacji jaki stan kliniczny lub wyniki badań upoważniają do przerwania leczenia;
- celowe byłoby tworzenie osobnych baz danych poświęconych farmakoterapii pacjentów w podeszłym wieku, zawierających listy leków, których chorzy tej populacji nie powinni stosować, listy leków zalecanych – leków pierwszego wyboru, leków, które można stosować pod warunkiem, że pacjent spełnia konkretne kryteria, ostrzeżeń kiedy należy przerwać stosowanie leku.

Prowadzenie takich baz, zawierających sprawdzoną, niezależną, naukową informację o leku ułatwiłoby lekarzowi podejmowanie decyzji. Oczywiście pod warunkiem by taka baza była łatwo dostępna i byłaby uważana przez środowisko za wiarygodne źródło informacji [4].

#### Piśmiennictwo:

1. Enhancing the use of scientific evidence to judge the potential benefits and harms of medicines June 2017 The Academy of Medical Sciences
2. Cadogan C.A et al.: Appropriate Polypharmacy and medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf* (2016) 39:109-116
3. Uppsala Reports – Covering the world of pharmacovigilance July 2017, Issue 76, 18
4. Fabio Salvi et al. Adverse Drug Events as a Cause of Hospitalization in Older Adults. *Drug Safety* 2012; 35 Suppl, 1: 29-45
5. Nibu Parameswaran Nair et al. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalization in Elderly Australians: A Prospective Cross-Sectional Study in Two Tasmanian Hospitals. *Drug Saf* published online 06 April 2017

*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



# Proces podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa na przykładzie gadolinowych środków cieniujących

## Decision making in pharmacovigilance in the case of gadolinium containing contrast agents

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** gadolinowe środki cieniujące, nerkopochodne włóknienie układowe, kumulacja gadolinu w mózgu

**Streszczenie:** Omówiono zebrane dane i podejmowane działania, które doprowadziły do podjęcia decyzji o ograniczeniu stosowania części gadolinowych środków kontrastowych oraz zawieszenia ważności pozwoleń dla innych.

**Key words:** gadolinium containing contrast agents, nephrogenic systemic fibrosis, accumulation of gadolinium in brain

**Summary:** This article describes the results of discussion about the collected data and undertaken activities, the decision of restricted the use of some linear gadolinium agents and suspend the authorisation of the others

W ostatnich latach przedmiotem obrad Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) były gadolinowe środki cieniujące [1].

W pierwszej kolejności, w roku 2010, wykryto związek pomiędzy stosowaniem środków kontrastowych tej grupy a rozwojem nerkopochodnego włóknienia układowego (nephrogenic systemic fibrosis - NSF).

Ostatnio oceniano konsekwencje gromadzenia się gadolinu w mózgu.

Gadolinowe środki kontrastowe (gadolinium containing contrast agents – GdCA), jako tzw. środki pozytywne wykorzystywane są w badaniu rezonansem magnetycznym (magnetic resonance imaging - MRI) do wzmocnienia sygnału pochodzącego z narządu lub tkanek. Można je podzielić na podstawie budowy cząsteczek na liniowe (gadodiamid, kwas gadopentetowy, kwas gadobenowy, kwas gadoksetowy, gadowersetamid) oraz pierścieniowe (gadoteridol, gadobutrol, kwas gadoterowy).

Wszystkie GdCA to chelaty gadolinu, pierwiastka należącego do grupy lantanowców. Gadolin najchętniej tworzy kompleksy z ligandami zawierającymi tlen, jako donor pary elektronowej. Obecnie wszystkie kompleksy gadolinu, stosowane w diagnostyce medycznej są dziewięciokoordynacyjnymi chelatami, w których ligand zajmuje osiem miejsc, a dziewiąte jest uzupełniane przez cząsteczkę wody.

Podstawowy podział związków kontrastowych zbudowanych na bazie gadolinu obejmuje środki zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe. Środki kontrastowe zewnątrzkomórkowe służą do badania przepływu tkankowego. Ich nazwa bierze się z mechanizmu działania - nie mają one właściwości wnikania do komórek. Ulegają swobodnej perfuzji przez narządy.

Wewnątrzkomórkowe środki cieniujące wnikają do komórek wiążąc się z białkami. Środki te charakteryzują się swoistym powinowactwem do określonych typów komórek. Znajdują zastosowanie w diagnostyce guzów, zmian zapalnych i niedokrwienia, a także umożliwiają określenie perfuzji tkankowej [2].

Sam gadolin w wolnej postaci wykazuje znaczną toksyczność. Toksyczność GdCA wiązano głównie z oddzieleniem się gadolinu z chelatowanych związków. W badaniach nieklinicznych wykazano, że niechelatowany gadolin w formie chlorku gadolinu jest toksyczny i wywołuje m.in. martwicę komórek, zwłóknienie i zmiany związane z odkładaniem się związków mineralnych. Badanie *in vitro* na neuronach szczurów wykazało cytotoksyczność gadolinu. Badania obserwacyjne nie potwierdziły do tej pory ryzyka związanego z gromadzeniem gadolinu w mózgu człowieka. PRAC stwierdził, że chociaż kliniczne konsekwencje kumulacji gadolinu w mózgu są nieznanne, to braku informacji nie można uznać za dowód, że toksyczność nie występuje. Nie moż-

na też wykluczyć, że reakcje na obecności gadolinu w komórkach mózgu mogą wystąpić z opóźnieniem lub mogą być trudne do powiązania z gadolinem (np. zaburzenie funkcji poznawczych u osób z współwystępującą chorobą neurologiczną).

Zaaprobowane wskazania dla GdCA obejmują obrazowanie całego ciała i wszystkich narządów, z wyjątkiem środków z docelowymi wskazaniami związanymi ze specyficznymi właściwościami fizykochemicznymi.

W przypadku badania diagnostycznego wątroby niektóre GdCA umożliwiają obrazowanie z fazą opóźnioną. W badaniu MRI z zastosowaniem środków kontrastowych tej grupy wyróżnia się dwie fazy:

- fazę dynamiczną, w której można zastosować każdy gadolinowy preparat cieniujący,
- fazę opóźnioną, polegającą na wybiórczym wychwycie GdCA przez czynne hepatocyty, co umożliwia wzmocnienie i wizualizację prawidłowego miąższu wątroby, zwiększając jednocześnie widoczność konturów i wykrycie zmian takich jak torbiele czy rak wątrobowokomórkowy. W fazie tej można wykorzystać jedynie 2 związki – kwas gadoksetowy oraz kwas gadobenowy.

Kwas gadoksetowy jest wychwytywany w znacznym stopniu przez wątrobę i podaje się go w małej dawce. Opóźniona faza obrazowania występuje po 20 minutach. Natomiast kwas gadobenowy w mniejszym stopniu podlega wychwytowi przez wątrobę, wymaga zastosowania większej dawki, a opóźniona faza obrazowania występuje po 40 minutach. Kwas gadobenowy może być nadal stosowany u pacjentów pediatrycznych do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą.

Dwa produkty zawierające kwas gadopentetowy lub kwas gadoterowy przeznaczone są do podawania dostawowego w angiografii MRI. Są stosowane w małych stężeniach (około 200 razy mniejszych niż w przypadku produktów podawanych dożylnie). Pacjenci poddani temu badaniu w mniejszym stopniu narażeni są na wielokrotną ekspozycję w przypadku wskazania do podania w angiografii MR w porównaniu z produktem podawanym dożylnie.

Ocena poszczególnych produktów polega na porównaniu spodziewanych korzyści z ich stosowania do możliwych od przewidzenia zagrożeń, a więc między innymi zdefiniowania czynników ryzyka, ustalenia, czy w danej sytuacji klinicznej można zastosować inne produkty i czy są one skuteczniejsze i bezpieczniejsze w porównaniu z innymi opcjami, czy wręcz przeciwnie. Należy też zadać pytanie, jakie kroki podjąć, by terapia była tak bezpieczna jak to tylko możliwe.

Kwestia nerkopochodnego włóknienia układowego została dobrze poznana. NSF dotyczy wyłącznie pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, w większości przypadków eksponowanych na działanie gadolinowego środka cieniującego. Charakteryzuje się występowaniem objawów skórnych, zlokalizowanych głównie w obrębie kończyn, rzadziej tułowia. Skóra zmieniona chorobowo jest pogrubiała, stwardniała i bolesna, czasem powodując przykurcze i unieruchomienie stawów. Proces włóknienia może obejmować narządy wewnętrzne takie jak płuca, wątroba i serce. Leczenie ma charakter wyłącznie objawowy, skupione jest na poprawie czynności nerek.

Do czynników ryzyka NFS (oprócz stosowania magnetycznych środków cieniujących) zalicza się leczenie nerkozastępcze, hiperfosfatemię, podawanie erytropoetyny, choroby wątroby, obecność stanu zapalnego w organizmie [3].

Wszystkie GdCA są wydalane przez nerki – od 50% (kwas gadoksetowy) do 100% (większość środków kontrastowych tej klasy). Wydalanie GdCA ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Uwalnianie gadolinu z GdCa stanowi czynnik powodujący rozwój NSF.

W przypadku GdCA o budowie liniowej istnieje większe ryzyko rozwoju NSF. NFS występuje u ok. 0,02% pacjentów, u których wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego. Ryzyko tego zespołu u chorych dializowanych wynosi 2,3% [4].

Od czasu dyskusji na temat NFS ukazało się wiele publikacji, w których wykazano, że po zastosowaniu GdCA, gadolin gromadzi się w tkankach wątroby, nerek, mięśni, skóry i kości. Szczególne zaniepokojenie wzbudziły publikacje o obecności gadolinu w mózgu.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, resztkowy gadolin, który wykryto w mózgu gryzoni po wielokrotnym podawaniu GdCA o liniowej budowie występował w trzech formach:

- nierozpuszczalnych niewielkich cząsteczek (prawdopodobnie niezmiennego GdCA),
- rozpuszczalnych makrocząsteczek,
- oraz w największym stopniu w formie nierozpuszczalnej.

Gadolin wyizolowano w największej ilości z tkanek mózgowych zwierząt po podaniu gadodiamidu, oraz w drugiej kolejności gadobenianu i gadopentetonianu. Zależny od dawki poziom gadolinu w mózgu szczurów po podaniu środków o budowie liniowej był prawdopodobnie związany z dawką skumulowaną, a nie z podaniem jednej dużej dawki lub wielokrotnych małych dawek.

Dowody z badań nieklinicznych wskazują na możliwość uwalniania gadolinu z chelatującego ligandu w mózgu w przypadku środków o liniowej budowie cząsteczki. Takiego potencjału uwalniania z chelatującego ligandu nie ma gadolin zawarty w środkach kontrastowych o budowie pierścieniowej.

Związki o budowie liniowej mają mniejszą trwałość kinetyczną i termodynamiczną, co łączy się z większą tendencją do uwalniania gadolinu w środowisku tkankowym. Można przypuszczać, że proces taki zachodzi także w mózgu ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano, że po podaniu środków o budowie liniowej obecność gadolinu wykrywana jest w mózgu szczurów przez długi czas i brak dowodów na jego usuwanie w ciągu 1 roku.

Po podaniu środka o budowie pierścieniowej (kwasu gadoterowego) poziom gadolinu w mózgu był 30-krotnie niższy niż po podaniu środka o budowie liniowej.

Dostępne są także wyniki badań dotyczących MRI u ludzi, w których udokumentowano wzrost intensywności sygnału w mózgu pod wpływem podania GdCA. Dotyczy to również środków o budowie pierścieniowej.

W pośmiertnych badaniach próbek tkanek wykazano, że największe stężenie gadolinu obserwowano w mózgu pacjentów poddanych wielokrotnej ekspozycji na gadodiamid, co dowodzi, że liczba otrzymanych dawek ma wpływ na odkładanie gadolinu.

Tak jak w przypadku NSF wydłużony czas eliminacji, będący konsekwencją upośledzonej czynności nerek może zwiększać stopień gromadzenia się gadolinu w mózgu.

Fakt przechodzenia GdCA przez barierę krew-mózg nie budzi wątpliwości, natomiast nie są znane konsekwencje obecności gadolinu w mózgu. Istnieje obawa, że może on wywoływać niekorzystne skutki neurologiczne (np. zaburzenie funkcji poznawczych, szczególnie u osób ze współwystępującą chorobą neurologiczną, która może maskować objawy, wywołane przez obecność gadolinu).

Nie wiadomo, czy złoży gadolinu nie będą pogarszać chorób zapalnych występujących u pacjenta, ponieważ stwierdzono, że gromadzi się on w zmianach zapalnych.

Nie można także wykluczyć, że gadolin zgromadzony w niektórych tkankach, szczególnie w kościach będzie się z czasem uwalniał, na przykład gdy dochodzi do utraty gęstości kości w procesie starzenia czy w trakcie ciąży bądź laktacji.

Potwierdzenie lub obalenie tych hipotez wymaga dalszych badań.

Na podstawie działań podejmowanych na przestrzeni kilku lat przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, a wcześniej przez inne gremia naukowe można prześledzić proces podejmowania decyzji w sprawie GdCA.

Pierwszą ocenę dotyczącą nerkopochodnego włóknienia układowego dokonano w ramach procedury wyjaśniającej na podstawie artykułu 31 Dyrektywy 2001/83/WE.

Artykuł 31 jest jednym z najczęściej stosowanych przepisów, dotyczących arbitrażu w odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w okresie porejestacyjnym.

Pierwszy raz zwrócono uwagę na możliwość istnienia związku przyczynowo-skutkowego między podaniem GdCA a rozwojem NSF u pacjentów z chorobami nerek w styczniu 2006 r. Pierwsze opisy przypadków otrzymały agencja duńska i austriacka. W roku 2007 zgromadzono więcej zgłoszeń na ten temat. Grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) przeprowadziła wówczas kilka dyskusji, między innymi w celu ustalenia, w jaki sposób można zmniejszyć ryzyko wystąpienia NSF. Oceny dokonała także w grudniu 2007 r. Naukowa Grupa Doradcza ds. Diagnostyki SAG-D (Scientific Advisory Group for Diagnostic), działająca przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi - (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP). Grupa podzieliła opinię PhVWP.

GdCA podzielono na trzy grupy:

- wysokiego ryzyka: gadowersetamid, gadodiamid, kwas gadopentetowy
- średniego ryzyka: gadofoswerset, kwas gadoksetowy, kwas gadobenowy
- niskiego ryzyka: kwas gadoterowy, gadoteridol, gadobutrol.

SAG wskazał na potrzebę ujednoczenia informacji o lekach i zwrócenie uwagi na szczególne grupy chorych (kobiety w ciąży, karmiące, dzieci, osoby w podeszłym wieku, pacjenci po przeszczepach wątroby).

W listopadzie 2008 r. agencja duńska zwróciła się do CHMP o ocenę ryzyka NSF dla środków kontrastowych zarejestrowanych w procedurach innych niż scentralizowana i zalecenia środków prowadzących do minimalizacji ryzyka stosowania tych produktów. W tym samym czasie Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o ocenę produktów zarejestrowanych w procedurze scentralizowanej. Tym samym ocena

objęła wszystkie środki kontrastowe z gadolinem.

CHMP przychylił się do stanowiska SAG w sprawie podziału środków cieniujących pod względem wielkości ryzyka, jakie za sobą niesie ich stosowanie. Zwrócił jednocześnie uwagę, że w grupie środków zaliczanych do obarczonych wysokim ryzykiem, zagrożenie związane ze stosowaniem gadowersetamidu i gadodiamidu jest większe niż kwasu gadopentetowego.

Do czynników ryzyka dodano – oprócz chorób nerek – sposób podania środka, wielkość dawki, częstość i długość stosowania. Zalecono, by w informacji o leku opisano grupy ryzyka (w sekcji przeciwwskazania i ostrzeżenia), zamieszczono zalecenie, by stosować najmniejszą rekomendowaną skuteczną dawkę, przerwać karmienie piersią na 24 godziny przed badaniem - z zastosowaniem środka kontrastowego oraz sprawdzić czynność nerek pacjenta przed wykonaniem procedury diagnostycznej. Jeżeli konieczne jest przeprowadzenie kolejnego badania diagnostycznego, to w odniesieniu do grup ryzyka należy zachować co najmniej 7-dniowy odstęp pomiędzy procedurami.

Przeciwwskazaniem do stosowania GdCA jest ciężka niewydolność nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej - GFR < 30 ml/min/1,73), okres okołoperacyjny u pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby oraz okres noworodkowy. Zalecenia zróżnicowano w zależności od przyporządkowanej kategorii ryzyka danego środka.

Do osób wykonujących zawody medyczne wysłano komunikat informujący o związku NSF ze stosowaniem GdCA i zaleconym sposobie postępowania.

Decyzja Komisji Europejskiej została wydana 1 lipca 2010 [5]. W styczniu 2016 r., w ramach jednej, wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie dotyczących danej substancji czynnej (PSUR Single Assessment - PSUSA) Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonał przeglądu danych o gromadzeniu się gadolinu w mózgu. Zalecił wówczas zmianę w informacji o leku - usunięcie z druków wszystkich GdCA stwierdzenia, że produkty te nie przechodzą przez barierę krew-mózg. Podmioty odpowiedzialne, będące właścicielami środków cieniujących z klasy GdCA, obok zmian w charakterystykach produktów leczniczych i ulotkach dla pacjentów, zostały wezwane do aktualizacji planów zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan – RMP).

Komitet uznał, że kwestia gromadzenia się gadolinu w tkankach, szczególnie w tkance mózgowej wy-

maga dalszych badań. Dziewiątego marca 2016 r. Komisja Europejska zapoczątkowała kolejną procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, zalecając komitetowi PRAC ocenę tego problemu.

Komitet PRAC przedyskutował m.in. możliwość przeprowadzenia badań klinicznych, mających na celu wyjaśnienie kwestii potencjalnych konsekwencji neurologicznych, które wynikałyby z obecności gadolinu w tkance mózgu, ale doszedł do wniosku, że realizacja takich badań jest niewykonalna ze względu na zbyt dużą heterogeniczność populacji pacjentów poddawanych badaniom MRI. Ponadto badania funkcji poznawczych lub neurologicznych mogą nie mieścić się w ramach standardowej metodologii. Dodatkowo interwencje porównujące różne produkty mogłyby budzić zastrzeżenia natury etycznej.

Niemożliwe do realizacji wydaje się również przeprowadzenie badań odległych skutków stosowania GdCA (konieczny byłby bardzo długi czas obserwacji i duża liczba pacjentów).

Uznano, że na podstawie dostępnych danych nie można zidentyfikować żadnej grupy pacjentów, która nie byłaby narażona na gromadzenie gadolinu w mózgu – o ile przeprowadzi się u nich badanie MRI z zastosowaniem GdCA. Nie sposób także określić poziomu ekspozycji na gadolin, który można byłoby uznać za bezpieczny. Nie można określić liczby podawanych dawek przez całe życie pacjenta.

Tym samym zastosowanie działań polegających na aktualizacji informacji o GdCA o ostrzeżenia czy przeciwwskazania nie może przełożyć się na zmniejszenie ryzyka gromadzenia gadolinu w mózgu.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii stwierdził, że korzyści wynikające ze wzmocnienia obrazu w MRI przy użyciu środków liniowych nie przewyższają znanego i potencjalnego ryzyka.

Wyjątek stanowi kwas gadoksetowy stosowany w obrazowaniu wątroby, ze względu na jego użyteczność przy podaniu małej dawki i występowania opóźnionej fazy badania po krótkim czasie.

Komitet uznał także, za użyteczny drugi liniowy GdCA - kwas gadobenowy. Obie substancje podlegają wychytowi wątrobowemu i służą do obrazowania słabo unaczynionych zmian w wątrobie, zwłaszcza w obrazowaniu z opóźnioną fazą, co umożliwia wczesną diagnozę chorób zagrażających życiu. PRAC podkreślił, że kliniczna użyteczność przewyższająca ryzyko związane z gromadzeniem gadolinu w tkan-

kach, ogranicza się dla tych związków tylko do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą. Zalecił, by wskazanie do stosowania kwasu gadobenowego zostało ograniczone do tego badania. Kwas gadoksetowy ma wyłącznie wskazanie do obrazowania wątroby. Ocecił, że w przypadku pierścieniowych GdCA obserwuje się niski potencjał zatrzymywania tych związków w tkankach, są one bardziej stabilne, co wiąże się z niskim ryzykiem dechelatacji. Chociaż stwierdzono ich obecność w mózgu (prawdopodobnie w postaci niezmięnionej cząsteczki środka kontrastowego), to nie utrzymywała się ona w tkance przez długi czas.

Adekwatnym narzędziem minimalizacji ryzyka w odniesieniu do środków o budowie pierścieniowej będzie aktualizacja informacji o produktach poprzez dodanie w nich ostrzeżenia - ograniczenia stosowania danego środka do najmniejszej dawki zapewniającej wzmocnienie obrazu potrzebnego w diagnostyce.

Komitet stwierdził, że podawanie kwasu gadopentetowego (budowa liniowa cząsteczki) oraz kwasu gadoterowego (budowa pierścieniowa cząsteczki) dostawowo wiąże się z ekspozycją na bardzo małą dawkę środka kontrastowego, a tym samym pociąga za sobą nikłe ryzyko gromadzenia się tych związków w tkankach. Nie należy także przypuszczać, by produkty te były stosowane u jednego pacjenta wielokrotnie. W związku z tym zachowana jest w przypadku obu tych produktów równowaga pomiędzy korzyściami i ryzykiem z ich stosowania i oba powinny pozostać w lecznictwie.

Po sformułowaniu przez Komitet zaleceń na posiedzeniu w marcu 2017 r., przedstawiciele podmiotów odpowiedzialnych Bracco i GE Healthcare nie zgodzili się z opinią tego gremium, pomimo że Komitet potwierdził, że uwzględnił wszystkie dane przedstawione przez firmy będące właścicielami produktów.

Komitet nie podzielił opinii, że gadolin nie ulega uwolnieniu z gadodiamidu w organizmie.

Zwrócił także uwagę, że w wielu preparatach, zwłaszcza tych zawierających liniowe, gadolinowe środki kontrastowe, występuje dodatkowa ilość wolnego czynnika chelatującego, by zapewnić szybki wychwyty uwolnionego gadolinu. Jest to pośredni dowód na to, że potencjalna dechelatacja w organizmie jest stwierdzonym zjawiskiem. W organizmie może zachodzić spontaniczne uwalnianie gadolinu z chelatora, konkurowanie gadolinu z innymi metalami (np. w obszarach mózgu, które są bogate w metale) oraz konkurowanie jednego czynnika chelatującego z innym. Działanie to można odtworzyć *in vitro*.

PRAC zwrócił uwagę, że badanie przeprowadzone przez Frenzela i wsp. w 2017 r. oraz inne badania (Port i wsp. 2009, Sieber i wsp. 2008) potwierdzają, że czynniki chelatujące o budowie liniowej prowadzą do gromadzenia większej ilości gadolinu i że istnieje różnica pomiędzy liniowymi i pierścieniowymi chelatorami w zakresie ich wiązania z nierozpuszczalnymi makrocząsteczkami. Dość słabe wiązanie się chelatorów z gadolinem sprawia, że całkowita trwałość takiego związku *in vivo* jest mało prawdopodobna.

Komitet wskazał także na niedociągnięcia przedstawionych badań np. badania McDonald i wsp. 2017, które stawiają pod znakiem zapytania trafność wniosków sformułowanych na podstawie ich wyników. PRAC nie znalazł również w przedstawionych dokumentach nowych dowodów, które mogłyby wpłynąć na zmianę już przedstawionego stanowiska. Opinię tę podzieliła również grupa ekspertów zwołana ad hoc 19 czerwca 2017 r.

Należy jednak podkreślić, że decyzję tę poparła jedna grupa ekspertów (w tym przedstawiciel pacjentów). Inna grupa uznała, że środki pierścieniowe są bardziej stabilne, ale nie wyraziła poparcia dla zawieszenie pozwolenia dla środków liniowych, zwracając uwagę, że niektórzy radiolodzy mogą preferować te środki ze względu na wykorzystywanie ich właściwości w obrazowaniu niektórych struktur np. mózgu czy piersi. Zaproponowali by środki liniowe były środkami kontrastowymi stosowanymi w drugiej kolejności.

Wziąwszy pod uwagę wszystkie dane i opinie PRAC sformułował następujące wnioski:

- ryzyko związane ze stosowaniem liniowych GdCA do podawania dożylnego zawierających kwas gadobenowy (we wszystkich wskazaniach oprócz obrazowania wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid przewyższa korzyści;
- liniowe środki do podawania dożylnego - kwas gadobenowy i kwas gadoksetowy - dzięki temu, że podlegają wychwyty w wątrobowemu, są nadal użyteczne klinicznie w obrazowaniu słabo unaczynionych zmian w wątrobie (zwłaszcza w obrazowaniu z opóźnioną fazą). Korzyści z ich stosowania nadal przewyższają ryzyko;
- korzyści ze stosowania kwasu gadopentetowego do wstrzykiwań dostawowych nadal przewyższają ryzyko;
- stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających gadobutrol, kwas gadoterowy, gadoteridol, kwas gadoksetowy do podawania dożylnego, kwas gadobenowy do podawania dożylnego we wskazaniu do obrazowania wątroby,

kwas gadoterowy do podawania dostawowego i kwas gadopentetowy do podawania dostawowego jest korzystny z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych;

- konieczne są zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla dostawowego środka liniowego zawierającego kwas gadopentetowy oraz liniowego środka do podawania dożylnego kwasu gadoksetowego oraz kwasu gadobenowego wraz ze zmianami w ChPL;
- konieczne są zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla środków pierścieniowych – gadoteridolu, gadobutrolu, kwasu gadoterowego wraz ze zmianami w ChPL w punktach 4.1. i 4.2;
- w związku z oceną, że ryzyko przeważa nad korzyściami stosowania produktów zawierających kwas gadobenowy do podawania dożylnego (we wszystkich innych wskazaniach niż obrazowanie wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy (do podawania do żylnego), gadowersetamid ich pozwolenia powinny zostać zawieszane. W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia podmioty odpowiedzialne będące właścicielami tych produktów powinny przedstawić dowody:
  - o dotychczas nieznanymi korzyściach ze stosowania tych produktów dla określonej populacji lub wskazania, które zmieniłyby ocenę stosunku korzyści do ryzyka na rzecz korzyści,
  - potwierdzających, że produkt dotychczas stosowany lub zmodyfikowany nie podlega znaczącej dechelatacji i gromadzenia gadolinu w tkankach, w tym mózgu ludzi.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził rekomendacje oraz idące za tym zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii. Ostateczne stanowisko CHMP wraz z zaleceniami zostało przekazane do Komisji Europejskiej, która wydała prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich krajach członkowskich Unii Europejskiej.

Śledząc sprawę gadolinowych środków kontrastowych można zobaczyć specyfikę i złożoność ocen i podejmowanych działań.

Łatwo policzyć, że problem analizowany był przez kilka lat. Nie zawsze zabiera to tak dużo czasu, ale w tym przypadku chodziło o grupę leków o różnej budowie, wielu wskazaniach, wywołujących kilka potencjalnych zagrożeń w tym przede wszystkim nerkopochodne włóknienie układowe i odkładanie

się gadolinu w mózgu. Decyzję trzeba było podjąć nie dysponując pełnymi, jednoznacznymi danymi.

Ważące było wybranie momentu gdy uznano, że nie można dłużej czekać z podjęciem decyzji. Oceniono, że zgromadzone dowody mogą stanowić wystarczającą podstawę do jej uzasadnienia.

Działania objęły przeprowadzenie badań nieklinicznych, badań *in vitro*, badań z udziałem ludzi, przygotowanie ocen zbiorczych analizujących zebrane pojedyncze przypadki dotyczące konkretnych pacjentów - pod postacią okresowego raportu o bezpieczeństwie i planu zarządzania ryzykiem, zasięgnięto opinii ekspertów, przesłędzono materiały przygotowane przez podmioty odpowiedzialne.

Środki minimalizacji ryzyka objęły ograniczenie wskazań, dodanie ostrzeżeń i przeciwwskazań, wy stosowanie komunikatów do fachowych pracowników ochrony zdrowia.

Istotne zmiany związane z modyfikacją sposobu podawania produktów pociągnęły za sobą konieczność przygotowania dla nich kolejnej wersji RMP.

Wykorzystano więc całą gamę działań podejmowanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W ostateczności sięgnięto po jedno z najbardziej rygorystycznych narzędzi - zawieszenie ważności pozwoleń dla części produktów, gdy uznano, że korzyści z ich stosowania nie usprawiedliwiają narażenia pacjentów na znane ryzyko.

#### Piśmiennictwo:

1. Decyzja wykonawcza Komisji nr C(2017)7941 final, z dnia 23.11.2017 r., dotycząca, w ramach art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu środków kontrastowych stosowanych u ludzi zawierających gadolin i co najmniej jedną z następujących substancji czynnych: kwas gadobenowy, gadobutrol, gadodiamidum, kwas gadopentetowy, kwas gadoterowy, gadoteridol, gadowersemid i kwas gadoksetowy
2. Markowicz-Piasecka M., Kompleksy gadolinowe w diagnostyce magnetycznego rezonansu jądrowego. GF listopad 2014 r.
3. Jaroszyńska A. i wsp. Nerkopochodne włóknienie układowe. Wybrane problemy kliniczne. [www.fmr.viamedica.pl](http://www.fmr.viamedica.pl) (dostęp dnia 08.03.2018)
4. Ocepa-Zawal M., Pruszkiewicz M., Układowe włóknienie nerkopodobne; [http://podyplocie.pl/wiedza/wielka-interna/1357\\_ukladowe-wloknienie-nerkopochodne](http://podyplocie.pl/wiedza/wielka-interna/1357_ukladowe-wloknienie-nerkopochodne) (dostęp dnia 08.03.2018.)
5. Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny środków kontrastowych zawierających gadolin dok. ref. EMEA/727399/2009 rev. EMEA/H/A-31/1-97. Londyn 1 lipca 2010 r.

*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

## **Informacja dotycząca zawieszenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji**

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) poparła zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dotyczące zawieszenia na terenie Unii Europejskiej pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji.

Powyższe produkty lecznicze służą do zastępowania osocza i wyrównywania strat objętości wewnątrznaczyniowej po nagłej utracie krwi, w przypadku gdy leczenie alternatywnymi produktami leczniczymi znanymi jako „krystaloidy” nie jest wystarczające.

Zawieszenie ważności pozwoleń dla powyższych produktów leczniczych następuje z powodu ciężkiego ryzyka uszkodzenia nerek i śmierci w określonej populacji pacjentów.

Przegląd produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) podawanych w postaci roztworów do infuzji, został zainicjowany w dniu 17 października 2017 r. na wniosek Szwecji, zgodnie z art. 107i Dyrektywy 2001/83 / WE. Przegląd został przeprowadzony przez Komitet PRAC Europejskiej Agencji Leków (EMA), który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi.

Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy CMDh, która przyjęła ostateczne stanowisko.

Grupa CMDh jest organem reprezentującym państwa członkowskie UE i jest odpowiedzialna za zapewnienie zharmonizowanych norm bezpieczeństwa dla leków dopuszczonych na drodze procedury narodowej w całej UE.

CMDh poparło zalecenia PRAC dotyczące konieczności zawieszenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, ponieważ powyższe produkty lecznicze stosowane są nadal u pacjentów znajdujących się w stanie krytycznym i pacjentów z posocznica, pomimo ograniczeń dotyczących ich stosowania w tych populacjach pacjentów, wprowadzonych w 2013 r. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia uszkodzenia nerek i śmierci. Jednak ostateczna decyzja zostanie podjęta przez Komisję Europejską.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji stosowane są w leczeniu hipowolemii (małej objętości krwi) spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie alternatywnymi roztworami do infuzji (krystaloidami) nie jest wystarczające.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji podawane są przez infuzję (kroplówkę) do żyły i używane są w celu zapobiegania wstrząsom po ostrym krwawieniu. Należą one do klasy produktów leczniczych znanych jako koloidy.

Jako zamiennik objętości osocza, oprócz produktów krwiopochodnych, istnieją dwa rodzaje leków: krystaloidy i koloidy. Koloidy zawierają duże cząsteczki, takie jak skrobia, podczas gdy krystaloidy, takie jak roztwory soli lub Ringera, są czystymi roztworami elektrolitów.

W Unii Europejskiej produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji, zostały dopuszczone do obrotu na drodze procedury narodowej i są dostępne w państwach członkowskich pod różnymi nazwami handlowymi, w Polsce np. Tetraspan, Voluven.

PRAC dokonał przeglądu wyników badań dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, wraz z obecnie dostępnymi danymi dotyczącymi stosunku

korzyści do ryzyka wynikającego z badań klinicznych i badań obserwacyjnych oraz informacji zwrotnych otrzymanych od zainteresowanych stron i ekspertów. Na podstawie tego przeglądu PRAC stwierdził, że ograniczenia wprowadzone w 2013 r. nie były wystarczająco skuteczne.

PRAC rozważał również możliwość wprowadzenia dodatkowych środków w celu ochrony zagrożonych pacjentów, ale stwierdził, że takie środki byłyby nieskuteczne lub niewystarczające.

CMDh zgodziła się z zaleceniem PRAC, że w związku z ciężkimi zagrożeniami na jakie narażeni są niektórzy pacjenci, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, powinny zostać zawieszane. Dostępne są alternatywne opcje leczenia.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte większością głosów, pozycja CMDh zostanie przekazana do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

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

### Informacje dla pacjentów

1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji są płynami zastępczymi podawanymi pacjentom, którzy stracili krew w wyniku urazu lub operacji.
2. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji zawieszane są w UE z uwagi na ciężkie ryzyko, na jakie są narażeni niektórzy pacjenci (np. pacjenci z posocznicą lub osoby w stanach krytycznych).
3. Dostępne są inne opcje leczenia utraty krwi w UE.
4. Zawieszenie to nie dotyczy zastosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, w badaniach klinicznych, w których dobór pacjentów jest ściśle kontrolowany. Państwa członkowskie, w których trwają badania kliniczne z zastosowaniem produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, mogą ocenić sposób prowadzenia tych badań się w świetle wyników tego przeglądu.

5. Jeśli pacjent jest w trakcie badania klinicznego z użyciem produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji i ma jakiegokolwiek pytania lub wątpliwości dotyczące tych produktów leczniczych, powinien porozmawiać z lekarzem, który te leki podaje.

### Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej

1. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji zawieszane są w UE z powodu ryzyka uszkodzenia nerek i śmierci, w niektórych populacjach pacjentów, w tym u pacjentów znajdujących się w stanie krytycznym lub pacjentów z sepsą. Pomimo przeciwwskazań wprowadzonych w 2013 r., badania dotyczące stosowania tych produktów leczniczych pokazują, że nadal są one stosowane u tych grup pacjentów.
2. Doświadczenie w praktyce klinicznej sugeruje, że trudno jest jednoznacznie odróżnić pacjentów, którym mogą być podawane produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji, od pacjentów, którym nie powinno się podawać tych produktów leczniczych. Ponadto niektórzy pacjenci mogą znaleźć się w stanie krytycznym lub zachorować na sepsę podczas przyjmowania powyższych produktów leczniczych.
3. Ponieważ jest mało prawdopodobne, żeby dalsze środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka były wystarczająco skuteczne, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, zawieszane są w celu ochrony zdrowia pacjenta.
4. W rutynowej praktyce klinicznej dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne (w tym albuminy, roztwory żelatyny, dekstran), które powinny być wybrane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.
5. Zawieszenie dotyczy stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, w rutynowej praktyce klinicznej, gdzie stwierdzono, że powyższe produkty lecznicze były stosowane u populacji pacjentów, dla których stanowił przeciwwskazanie. Nie dotyczy to ich



użycia w badaniach klinicznych, w których dobór pacjentów jest ściśle kontrolowany. Państwa członkowskie, w których prowadzone badania kliniczne z użyciem produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, są w toku, mogą ocenić sposób prowadzenia tych badań się w świetle wyników tego przeglądu.

Kilka badań klinicznych z produktami leczniczymi zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, jest w trakcie. Obejmują one dwa badania wcześniej zgłoszone przez PRAC u pacjentów po urazach i z planowym zabiegiem chirurgicznym, którzy stanowią populację, dla której produkty te są obecnie wskazane.

W celu zniesienia zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczni-

czych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni dostarczyć wiarygodne i przekonujące dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem, gdy stosowane są u określonej populacji, z możliwymi do wykonania oraz skutecznymi środkami, aby odpowiednio zminimalizować narażenie pacjentów na zwiększone ryzyko ciężkich powikłań.

Pracownicy opieki medycznej zostaną poinformowani na piśmie na temat wyniku przeglądu i zawieszeniu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji.

**Materiały źródłowe:**

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/01/news\\_detail\\_002892.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002892.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

# 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 Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od października do grudnia 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 October to December 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 października do grudnia 2017 r.

#### Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik krzepnięcia VIII

Leczenie wrodzonej hemofilii jest obecnie oparte na terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), stosowanym profilaktycznie lub w razie potrzeby. W terapii substytucyjnej FVIII wykorzystywane są preparaty FVIII z dwóch szerokich klas, zawierające odpowiednio osoczopochodny FVIII (pdFVIII) i rekombinowany FVIII (rFVIII).

Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik VIII dopuszczone do obrotu na szczeblu narodowym i centralnym, zawierają jako substancje czynne ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi, efmorococog alfa, morococog alfa, octocog alfa, simoktokog alfa i tu-roctocog alfa.

W dniu 6 lipca 2016 r. niemiecki Instytut im. Paula Ehrlicha wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z prośbą o ocenę wpływu wyników badania SIPPET (ang. “Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Tod-

dlers” - badanie inhibitorów u uczących się chodzić dzieci leczonych preparatami osoczopochodnymi), na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niektórych preparatów FVIII. Z badania SIPPET wynikało, że w przypadku leków zawierających rekombinowany czynnik VIII częstość rozwoju inhibitora jest wyższa niż w przypadku leków pochodzących z osocza.

Ocena Komitetu PRAC oprócz badania SIPPET objęła również inne istotne interwencyjne badania kliniczne i obserwacyjne. Po zbadaniu wszystkich danych okazało się, że nie dostarczają one wyraźnych dowodów wskazujących na różnice w występowaniu ryzyka rozwoju inhibitora między dwiema klasami produktów leczniczych.

Ze względu na różne właściwości poszczególnych produktów w ramach dwóch klas, EMA uznała, że ryzyko rozwoju inhibitorów należy oceniać indywidualnie dla każdego leku, bez względu na klasę, do jakiej należy. Ryzyko dla każdego produktu leczniczego będzie w dalszym ciągu oceniane w miarę dostępności większej liczby danych naukowych.

PRAC stwierdził, że potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji

w tekstach ChPL preparatów FVIII: W punkcie 4.4 należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII. W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 PRAC stwierdził, że ChPL kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. W informacjach o preparatach FVIII nie należy uwzględniać wyników badań klinicznych o niewystarczającej wiarygodności (np. obciążonych ograniczeniami metodologicznymi). PRAC zalecił wprowadzenie odpowiednich zmian w informacjach o produktach. Ponadto, ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich prepara-

tów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zalecił uwzględnienie tych zakresów częstości w informacjach o produktach, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Zalecenia wydane przez PRAC zostały przesłane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi, który przyjął opinię Agencji.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 10.11.2017 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

## 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 października do grudnia 2017 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Substancja czynna	
Abiraterone acetate	Brentuximab vedotin
Aceclofenac	Canagliflozin
Acetyl salicylic acid, atorvastatin, ramipril	Cangrelor
Aclidinium, formoterol	Carbomers
Albiglutide	Carvedilol
Alipogene tiparvec	Catumaxomab
Alirocumab	Cefodizime
Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu ( $\Delta$ LNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2).	Ceftazidime, avibactam
Alogliptin	Ceftolozane, tazobactam
Amisulpride	Cefuroxime axetil
Amitriptyline hydrochloride, chlordiazepoxide	Ceritinib
Amlodipine, telmisartan	Cholera vaccine (inaktywowana, doustna)
Amoxicillin	Cholic acid (dotyczy tylko wskazań - leczenie wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgnowej, ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), niedoborem 2-(lub $\alpha$ -) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7 $\alpha$ -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1))
Amoxicillin, clavulanate	Ciclosporin (dotyczy tylko postaci do stosowania miejscowego)
Anidulafungin	Clodronic acid
Apremilast	Cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide
Bedaquiline	Cobimetinib
Belimumab	Cromoglicic acid
Beta-alanine	Cytarabine
Betaine anhydrous (dotyczy tylko produktów dopuszczonych centralnie)	Dabigatran
Bevacizumab	Dalbavancin
Bezlotoxumab	Daratumumab
Bicalutamide	Darunavir, cobicistat
Bosutinib	

Defibrotide
Delamanid
Deoxycholic acid
Dexamethasone (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie wskazanych w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego)
Dexrazoxane
Dihydroartemisinin, piperazine tetraphosphate
Dimethyl fumarate
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b, skoniugowana, adsorbowana
Doxylamine
Dulaglutide
Efavirenz
Eftrenonacog alfa
Ekspandowane <i>ex vivo</i> autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste
Eliglustat
Empagliflozin, linagliptin
Emtricitabine
Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide
Emtricitabine, tenofovir alafenamide
Emtricitabine, tenofovir disoproxil
Enoxaparin (tylko produkty biopodobne)
Entecavir
Eplerenone
Epoetin beta
Ertapenem
Estradiol (17-beta), trimegestone
Estradiol, norethisterone
Etelcalcetide
Etoricoxib
Everolimus (dotyczy produktów ze wskazaniem - leczenie raka nerkowokomórkowego)
Exenatide
Fenofibrate, pravastatin
Fenofibrate, simvastatin
Fentanyl (dotyczy tylko systemów transdermalnych dopuszczonych do obrotu centralnie)
Ferric citrate coordination complex
Ferric maltol
Fesoterodine
Fexofenadine
Florbetapir ( <sup>18</sup> F)
Fluconazole
Fluticasone furoate, vilanterol
Fluticasone propionate, salmeterol
Follitropin beta
Frovatriptan
Fulvestrant
Ganirelix
Germanium ( <sup>68</sup> Ge) chloride, gallium ( <sup>68</sup> Ga) chloride
Glycopyrronium (dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie stosowanych w leczeniu ciężkich postaci slinotoku)

Golimumab
Guanfacine
Szczepionka przeciw Haemophilus typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana
Histamine (dotyczy produktów ze wskazaniem - leczenie ostrych objawów białaczki szpikowej)
Human alfa 1-proteinase inhibitor (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Human coagulation factor X
Human plasma (pobierana i wykorzystywana tylko w celu inaktywacji wirusów)
Hydroquinidine
Hydroxyethyl starch
Idarucizumab
Imiquimod
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, adjuwantowa)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek)
Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana)
Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana, otrzymana na hodowlach komórkowych)
Insulin degludec, liraglutide
Insulin glargine
Insulin glulisine
Insulin lispro
Ipratropium
Irinotecan (dotyczy tylko postaci liposomalnych)
Isavuconazole
Isotretinoin (dotyczy tylko postaci doustnych)
Itraconazole
Ivabradine
Ivabradine, metoprolol
Ixazomib
Ketoconazole (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Lapatinib
Latanoprost (dotyczy produktów leczniczych ze wskazaniem pediatrycznym)
Levosalbutamol, salbutamol
Lidocaine, prilocaine (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Lidocaine, prilocaine (nie dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Linezolid
Lisdexamfetamine
Loratadine
Loratadine, pseudoephedrine
Mannitol
Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y. (skoniugowana z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym)
Mepolizumab
Mitotane
Moclobemide

Moxonidine
Mupirocin
Nabumetone
Naratriptan
Necitumumab
Netupitant, palonosetron
Nitisinone
Obinutuzumab
Ocriplasmin
Oestrogens conjugated, bazedoxifene
Olej rybny, olej z oliwek, olej sojowy, triglicerydy o średniej długości łańcucha
Olodaterol
Omeprazole
Oritavancin
Osimertinib
Ospemifene
Oxatomide
Palbociclib
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (rozszczepiony wirion, inaktywowana, adiuwantowa)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (żywa atenuowana, donosowa)
Panobinostat
Para-aminosalicylic acid (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Parecoxib
Pimecrolimus
Pirfenidone
Piribedil
Piroxicam
Pitolisant
Plasmodium falciparum and hepatitis B vaccine (rekombinowana, adjuwantowa)
Porfimer
Prasugrel
Pravastatin
Propranolol (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Radium (223Ra) dichloride
Ramucirumab
Rasburicase
Regadenoson

Reslizumab
Safinamide
Sebelipase alfa
Sertraline
Szczepionka przeciw półpaścowi (herpes zoster) (żywa)
Siltuximab
Sofosbuvir, ledipasvir
Sunitinib
Susoctocog alfa
Tacrolimus (dotyczy tylko postaci do stosowania miejscowego)
Tafamidis
Talimogene laherparepvec
Technetium (99mTc) pertechnetate
Teduglutide
Telavancin
Tenofovir alafenamide
Tenofovir disoproxil
Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (cały wirus, inaktywowany)
Timolol, travoprost
Tioconazole; tioconazole, hydrocortisone
Tobramycin (roztwór do nebulizacji) (tylko produkty dopuszczone do obrotu centralnie)
Tocilizumab
Tofacitinib
Tolvaptan (dotyczy wskazań: leczenie osób dorosłych z autosomalną dominującą policystyczną chorobą nerek oraz z hiponatremią wtórną do zespołu niewłaściwego/nieadekwatnego odpowiedniego wydzielania hormonu antydiuretycznego)
Trastuzumab emtansine
Tretinoin (dotyczy tylko postaci doustnych)
Triamcinolone (postacie do podania śródgałkowego)
Trifluridine, tipiracil
Triptorelin
Ulipristal acetate (dotyczy awaryjnych środków antykoncepcyjnych dla kobiet)
Urofollitropin
Vandetanib
Voriconazole
Zanamivir
Zolmitriptan

**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 października do grudnia 2017 r.**

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczno-

ści 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 wskazania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

**Adalimumab** (PSUSA/00000057/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Humira**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną adalimumab, wskazanego w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy zwyczajnej, choroby Leśniowskiego-Crohna, ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych oraz zapalenia błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 2 ulotki dla pacjenta – wzmocnienia ostrzeżenia dla pacjentów odnośnie reakcji immunologicznych tak, aby zawierały wyjaśnienie, że reakcje alergiczne z tym produktem leczniczym mogą w rzadkich przypadkach zagrażać życiu.

**Alemtuzumab** (PSUSA/00010055/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lemtrada**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alemtuzumab, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.3 ChPL przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia alemtuzumabem u pacjentów z ciężkim aktywnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL komitet PRAC zaleca dodanie do istniejącego ostrzeżenia, że należy unikać spożywania żywności potencjalnie zanieczyszczonej bakterią *Listeria* nie tylko miesiąc po, ale również dwa tygodnie przed i w trakcie infuzji alemtuzumabem oraz dodanie informacji ostrzegającej o możliwości wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów leczonych alemtuzumabem. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie lekarzowi objawów zapalenia płuc, które mogą obejmować skrócenie oddechu (duszność), kaszel, świszczący oddech, ból lub ucisk w klatce piersiowej i krwioplucie. Dodatkowo listeriozę (zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Listeria*) należy dodać do działań niepożądanych z częstością „nieznana”.

**Carfilzomib** (PSUSA/00010448/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kyprolis**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną karfilzomib, wskazanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL – dodania szumów usznych jako nowego działania niepożądanego leku o częstości występowania „częste”.

**Collagenase clostridium histolyticum**

(PSUSA/00000871/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xiapex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kolagenazy *Clostridium histolyticum*, wskazanego w leczeniu przykurczu Dupuytrena i choroby Peyroniego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL „nie-tolerancji zimna w leczonych palcach leczonego pacjenta” jako nowego działania niepożądanego leku z częstością „niezbyt często”.

**Dasabuvir** (PSUSA/00010363/201701)

**Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir**

(PSUSA/00010367/201701)

Powyższe procedury dotyczyły produktów leczniczych **Exviera** i **Viekirax** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną odpowiednio dasabuwir oraz ombitaswir, paritaprevir i rytonawir, wskazanych w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL – dodania informacji o zgłaszanych przypadkach depresji i znacznie rzadziej o myślach samobójczych oraz próbach samobójczych w związku z leczeniem produktem Exviera w skojarzeniu z produktem Viekirax (lub tymi lekami w monoterapii), w większości przypadków w skojarzeniu z rybawiryną. W istotnej liczbie przypadków nie zgłoszono wcześniejszego występowania depresji lub innych zaburzeń psychicznych w wywiadzie, a zatem nie można wykluczyć związku przyczynowego z leczeniem produktem Exviera w skojarzeniu z produktem Viekirax (lub tymi lekami w monoterapii). Należy zachować ostrożność u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego o wszelkich zmianach w zachowaniu lub nastroju oraz o myślach samobójczych.

**Dexamethasone** (PSUSA/00000985/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ozurdex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deksametazon, wskazanego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka i obrzęku plamki żółtej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.8 ChPL – dodania informacji, że w 24-miesięcznym badaniu obserwacyjnym w warunkach rzeczywistej praktyki

klinicznej w zakresie leczenia obrzęku płamki występującego po niedrożności żył siatkówki oraz nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, te działania niepożądane występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali więcej niż 2 wstrzyknięcia w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali mniej lub 2 wstrzyknięcia: powstanie zaćmy (24,7% wobec 17,7%), progresja zaćmy (32,0% wobec 13,1%), krwotok do ciała szklistego (6,0% wobec 2,0%), zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (24,0% wobec 16,6%).

#### **Dexmedetomidine** (PSUSA/00000998/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dexdor**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną chlorowodorek deksmedetomidyny, przeznaczonego do sedacji dorosłych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL wielomoczu jako nowego działania niepożądanego leku z częstością „nieznana”.

#### **Docetaxel** (PSUSA/00001152/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną docetaksel, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie **Docetaxel Winthrop** i **Taxotere**, wskazanych w leczeniu raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka gruczołu krokowego, gruczolaka żołądka oraz raka głowy i szyi.

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL ponownej reakcji skórnej w miejscu wstrzyknięcia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu docetakselu w innym miejscu) oraz reakcji nadwrażliwości z częstością nieznana. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL należy dodać ostrzeżenie, że pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

#### **Eluxadoline** (PSUSA/00010528/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Truberzi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eluksadolinę, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu zespołu jelita drażliwego z biegunką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu uwzględnienia stanów, które predysponują do wystą-

pienia niedrożności dróg żółciowych i/lub przewodu trzustkowego (kamica żółciowa, guz, uchyłek okołobrodawkowy dwunastnicy). W punkcie 4.4 ChPL, proponuje się korektę informacji odnośnie zapalenia trzustki, tak aby przedstawiała bieżące dane dotyczące zapalenia trzustki związanego ze stosowaniem eluksadolin, które zostały zgromadzone w okresie podlegającym ocenie. Ciężkie przypadki prowadzące do hospitalizacji i zgonu zgłaszano głównie u pacjentów bez pęcherzyka żółciowego. Stosowanie eluksadolin jest przeciwwskazane u pacjentów bez pęcherzyka żółciowego oraz u pacjentów, u których występują inne stany zwiększające ryzyko zapalenia trzustki. Większość zgłaszanych przypadków ciężkiego zapalenia trzustki wystąpiła w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia eluksadoliną. U niektórych pacjentów objawy wystąpiły nawet po jednej do dwóch dawek, ale zgłaszano także przypadki wystąpienia zapalenia trzustki po dłuższym okresie leczenia. Proponuje się także zmianę punktu 4.2 ChPL poprzez dodanie zalecenia o konieczności rozpoczęcia i nadzorowania leczenia eluksadoliną przez lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń czynności układu pokarmowego w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki.

#### **Fingolimod** (PSUSA/00001393/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Gilenya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fingolimod, wskazanego do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu dotyczącego przeciwwskazań w ChPL w taki sposób, by uwzględniał on współistniejące choroby serca. Na podstawie 48 przypadków (50 zdarzeń), w tym 9 przypadków śmiertelnych, stwierdzono potencjalny związek pomiędzy leczeniem fingolimodem a występowaniem polimorficznej arytmii komorowej (ang. *polymorphic ventricular arrhythmia*, PVA). W 17 przypadkach związek czasowy był silnie sugerowany. Z drugiej strony, analiza przypadków śmiertelnych wykazała występowanie potencjalnych czynników ryzyka, takich jak współistniejące choroby serca. Dodatkowo na podstawie liczby przypadków czerniaka złośliwego (ang. *malignant melanoma*, MM), raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC) i raka z komórek Merkla, komitet PRAC zalecił dodanie ostrzeżenia do punktów 4.4 i 4.8 ChPL, wzmagającego uważność lekarzy wobec możliwego wystąpienia raka z komórek Merkla, SCC

i MM, zawierającego także ostrzeżenie przed ekspozycją na światło słoneczne bez stosowania ochrony, jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA oraz konieczności wykonywania swoistych badań kontrolnych skóry co 6 do 12 miesięcy. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL należy dodać informację o zgłaszanych śmiertelnych przypadkach kryptokokowego zapalenia opon mózgowych. Komitet PRAC również zalecił dołączenie do punktu 4.4. ChPL ostrzeżenia informującego o skutkach działania immunosupresyjnego oraz informacji, że zwiększone ryzyko wydaje się być związane z długoterminowym leczeniem fingolimodem i może występować u pacjentów z leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka, które mogą zwiększać to ryzyko (np. ekspozycją na słońce, znanymi czynnikami zakażeniami lub nowotworami złośliwymi).

**Gimeracil, oteracil monopotassium, tegafur**  
(PSUSA/00002875/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Teysuno**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tegafur, gimeracyl i oteracyl, wskazanego do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - dodania informacji i ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz zalecenia aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Teysuno u wszystkich pacjentów przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV. Na podstawie zbiorczej pracy przeglądowej obejmującej przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz 1 przypadek pochodzący z badań klinicznych nie można wykluczyć możliwego związku pomiędzy przyjmowaniem produktu leczniczego Teysuno a reaktywacją wirusowego zapalenia wątroby typu B. Występowanie tego działania niepożądanego zaliczono do kategorii „rzadko lub bardzo rzadko”.

**Ibritumomab tiuxetan** (PSUSA/00001704/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zevalin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrytumomab tiuksetanu, wskazanego w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego.

Zmiana dotyczy aktualizacji informacji na temat zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) w punkcie 4.8 ChPL. Należy dodać informację, że określenie częstości „często” odnoszące się do tego niepożądanego działania leku ustalono na podstawie badania dotyczącego leczenia konsolidacyjnego stosowanego po indukcji remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. W tym samym punkcie ChPL należy odpowiednio zmienić opis działania niepożądanego, aby wyjaśnić, które stwierdzenia odnoszą się do którego z dwóch wskazań (leczenie konsolidacyjne w chłoniaku grudkowym bądź nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak nieziarniczny).

**Idelalisib** (PSUSA/00010303/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zydelig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną idelalazyb, wskazanego do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Zmiana dotyczy aktualizacji ostrzeżenia o działaniu hepatotoksycznym (punkt 4.4 ChPL) w celu zapewnienia, że w przypadku zwiększenia aktywności AlAT/AspAT stopnia 3. lub 4., należy przerwać leczenie idelalazybem i monitorować czynność wątroby. Leczenie można kontynuować w mniejszej dawce po osiągnięciu wartości dla stopnia 1. lub poniżej (aktywność AlAT/AspAT  $\leq 3 \times$  GGN). W przypadku zaobserwowania zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT stopnia 2 lub powyżej, aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej należy monitorować raz na tydzień aż do powrotu wartości do stopnia 1 lub poniżej. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL należy dodać uszkodzenie komórek wątroby jako „częste” oraz limfocytozę jako „bardzo częste” działanie niepożądane.

**Ixekizumab** (PSUSA/00010493/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Taltz**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną iksekizumab, wskazanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL anafilaksji jako działania niepożądanego z częstością „rzadko” oraz modyfikacji istniejącego w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia o nadwrażliwości poprzez dodanie terminu anafilaksja.



**Nalmefene** (PSUSA/00010120/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Selincro**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nalmefen, wskazanego w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL informacji, że przyjmowanie nalmefenu nie zmniejsza podwyższonego ryzyka popełnienia samobójstwa u pacjentów nadużywających alkoholu i środków odurzających, z towarzyszącą depresją lub bez niej. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL należy dodać ból mięśni jako działanie niepożądane z częstością „nieznana”.

**Naloxegol** (PSUSA/00010317/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Moventig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naloksegol, wskazanego do leczenia zaparć wywołanych stosowaniem opioidów u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na środki przeczyszczające.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL nadwrażliwości jako działania niepożądanego z częstością „nieznana”.

**Naltrexone, bupropion** (PSUSA/00010366/201703)

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

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL tak aby „obrzęk naczynioruchowy” został uwzględniony w ChPL jako działanie niepożądane połączenia leków naltrekson + bupropion, a nie tylko bupropionu stosowanego osobno.

**Peginterferon beta-1a** (PSUSA/00010275/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Plegridy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną peginterferon beta-1a, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania do działań niepożądanych łysienia. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono 457 przypadków łysienia, w tym 15 przypadków ustąpienia objawu po odstawieniu leku. Stanowi to potwierdzenie

związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem peginterferonu beta-1a a łysieniem. Ponadto łysienie wymienione jest w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających interferon-beta 1a i dlatego można je uznać za działanie niepożądane dotyczące tej klasy produktów. W oparciu o częstość występowania łysienia w kluczowym badaniu klinicznym (2% w grupie leczonej w porównaniu do 1% w grupie otrzymującej placebo), występowanie tego działania niepożądanego zaliczono do kategorii „często”.

**Pembrolizumab** (PSUSA/00010403/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, wskazanego w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego czerniaka lub czerniaka z przerzutami, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca i nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina oraz w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL zapalenia płuc jako potencjalnego działania niepożądanego z częstością występowania „niezbyt często”.

**Rotigotine** (PSUSA/00002667/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Leganto** i **Neupro**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną rotygotynę, wskazanych w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL biegunki jako potencjalnego działania niepożądanego z częstością występowania „nieznana”.

**Ruxolitinib** (PSUSA/00010015/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jakavi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ruksolitynib, wskazanego w leczeniu włóknienia szpiku (ang. *myelofibrosis*-MF) i czerwienicy prawdziwej (ang. *polycythaemia vera*-PV).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu rozszerzenia istniejącego ostrzeżenia o gruźlicy aby uwzględnić możliwość jej wystąpienia u pacjentów z PV (do tej pory działanie to dotyczyło tylko pacjentów z MF). Ponadto należy uwzględnić w punkcie 4.8 ChPL zapalenie płuc jako działanie niepożądane występujące u pacjentów z MF z częstością występowania określona jako „często”.

### **Tipranavir** (PSUSA/00002973/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aptivus**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną typranawir, wskazanego w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (podawany razem z małymi dawkami rytonawiru) w zakażeniach wirusem HIV-1 u dorosłych i młodzieży. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3 i 4.5 ChPL w celu odzwierciedlenia przeciwwskazań do jednoczesnego stosowania typranawiru z lurazydonem, ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia lurazydonu, które może indukować potencjalnie ciężkie i / lub zagrażające życiu wydarzenia, w tym śpiączkę. Typranawir musi być zawsze podawany z małą dawką rytonawiru. Rytonawir jest silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4, a lurazydon substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie obu substancji spowoduje większą ekspozycję na lurazydon i może prowadzić do przedawkowania lurazydonu.

### **Ulipristal acetate** (PSUSA/00009325/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Esmya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ulipristal, wskazanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL potencjalnych działań niepożądanych: nadwrażliwości na lek z częstotliwością „niezbyt często” oraz obrzęku naczynioruchowego z częstotliwością „nieznana”.

**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 października do grudnia 2017 r.**

**N**a 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 wskazań. Zmiany te

powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

### **Allopurinol** (PSUSA/00000095/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną allopurinol, leków stosowanych w leczeniu dny moczanowej, kamicy moczanowej, ostrej nefropatii moczanowej oraz chorób nowotworowych, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub jest wywołane terapią cytotoksyczną.

Zmiana dotyczy aktualizacji istniejących sformułowań zawartych w punkcie 4.4 ChPL, w celu odzwierciedlenia najnowszej wiedzy na temat ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry związanych z allopurynolem w subpopulacjach azjatyckich.

Dodatkowo, punkty 4.4 i 4.8 ChPL należy zaktualizować o informacje, że w długoterminowym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5  $\mu$ IU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Ponadto, na podstawie literatury oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przeanalizowanych podczas procedury, komitet PRAC uznał, że punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować przez dodanie informacji o konieczności zachowania co najmniej 3 godzin odstępu między przyjęciem wodorotlenku glinu a przyjęciem allopurynolu, gdyż podczas jednoczesnego podawania następuje osłabienie działania allopurynolu.

Dodatkowo, w punkcie 4.5 należy umieścić informację na temat jednoczesnego podawania allopurynolu i cytostatyków, w celu lepszego wyjaśnienia lekarzom, że w tych przypadkach należy kontrolować morfologię krwi u pacjenta.

Ponadto, ponieważ allopurinol jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią i występuje hipotetyczne ryzyko działań niepożądanych, nawet reakcji alergicznych, u niemowląt, nie należy stosować allopurynolu podczas karmienia piersią i dlatego też informacje te należy uwzględnić w punkcie 4.6 ChPL. Wreszcie PRAC rozważył aktualizację punktu 4.8 ChPL i dodanie agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości aplastycznej z częstotliwością „bardzo rzadko”.

### **Amlodipine** (PSUSA/00000174/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną amlodipinę, leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia

tętniczego, dusznicy bolesnej stabilnej czy dławicy naczynioskurczowej (Prizmentala).

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka z częstością „częstość nieznaną”. Ponadto w punkcie 4.5 ChPL zaktualizowano informacje dotyczące stosowania amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4. Zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki. Oprócz tego punkt 4.6 ChPL zostanie zaktualizowany w celu uwzględnienia informacji dotyczących przenikania amlodypiny do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

#### **Bacillus clausii multi-antibioresistant spores** (PSUSA/00000284/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających wieloantybiotykooporne zarodniki *Bacillus clausii*, leków stosowanych w celu przywrócenia prawidłowej flory jelit oraz leczeniu ostrych i przewlekłych chorób żołądkowo-jelitowych.

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL, bakteriemii z częstością „częstość nieznaną”. Komitet PRAC stwierdził, że związek przyczynowy między przyjmowaniem bakterii *Bacillus clausii* a bakteriamią jest możliwy. Lekarze klinicyści powinni być świadomi ryzyka, szczególnie jeżeli produkt leczniczy jest podawany pacjentom o osłabionej odporności.

#### **Bendamustine hydrochloride** (PSUSA/00003162/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorowodorek bendamustyny, leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, chłoniaków niezłośliwych oraz szpiczaka mnogiego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL, zalecenia rozważenia zapobiegania zakażeniu pneumocystozowemu wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* przez podawanie antybiotyków (np. trimetoprim + sulfametoksazol) u pacjentów z małą liczbą limfocytów T CD4. Ponadto na podstawie przeglądu danych

pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu, badań klinicznych oraz literatury, komitet PRAC zdecydował, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między stosowaniem bendamustyny a wystąpieniem osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowym (ang. DRESS), pokrzywki, zapalenia płuc i krwotoku do pęcherzyków płucnych i dlatego zalecił aktualizację druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających bendamustynę, w celu odzwierciedlenia tych działań niepożądanych, występujących z częstościami, odpowiednio: częstość nieznaną, często i częstość nieznaną. Dodatkowo, punkt 4.4 ChPL zaktualizowano, w celu uzupełnienia informacji o zespole DRESS, z dodatkowymi instrukcjami dla pacjenta.

#### **Bilastine** (PSUSA/00003163/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bilastynę, leków stosowanych w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych obserwowanych w okresie po wprowadzeniu do obrotu, reakcji nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

#### **Chlormadinone** (PSUSA/00000677/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlormadynon, leków stosowanych w niedoborze progesteronu u kobiet w braku lub zaburzeniach menstruacyjnych, w zagrażającym poronieniu, menopauzie.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL, ostrzeżenia, że u pacjentów przyjmujących chlormadynon doustnie w monoterapii zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów z tego typu zdarzeniami w wywiadzie lub z występującymi czynnikami ryzyka należy uważnie rozważyć konieczność przepisania tego leku. Ponadto w punkcie tym należy dodać następujące ostrzeżenie dotyczące depresji i lęku: „Lęk i depresja są znanymi działaniami niepożądanymi progestyn i notowano je także podczas doustnej monoterapii chlormadynonem. Należy zwrócić uwagę pacjentowi, że konieczna jest konsultacja z lekarzem w razie wystąpienia lub nasilenia objawów depresji, lęku lub zaburzeń nastroju”. Dodatkowo lęk, depresję oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe należy dodać do listy działań niepożądanych z częstością „nieznana”.

### **Dexlansoprazole, lansoprazole**

(PSUSA/00001827/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dekslansoprazol i lansoprazol, leków stosowanych w leczeniu m.in. choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka, objawowej choroby refluksowej przełyku, refluksowego zapalenia przełyku oraz zespołu Zollingera i Ellisona.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL, omyłków wzrokowych jako działania niepożądanego w kategorii „Zaburzenia psychiczne”, z częstością „nieznana”.

### **Diacerein** (PSUSA/00001026/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diacereinę, leków stosowanych w łagodzeniu objawów choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego i kolanowego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL chromatarii (zmiana barwy/ciemna barwa moczu) jako działania niepożądanego w kategorii „Zaburzenia nerek i dróg moczowych” z częstością „nieznana”.

### **Ethinylestradiol, gestodene**

(PSUSA/00010145/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną etynyloestradiol z gestodenum (dotyczy tylko podania perzskórnego), leków należących do grupy złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych reakcji skórnych, takich jak rumień, świąd i podrażnienie skóry poza miejscem podania z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

### **Flubendazole** (PSUSA/00001400/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną flubendazol, leków stosowanych w leczeniu pojedynczych lub mieszanych inwazji przez *Enterobius vermicularis* (owsica), *Trichuris trichiura* (zakażenie włosogłówką), *Ascaris lumbricoides* (glistnica), *Ancylostoma duodenale* (zakażenie tęgoryjcem dwunastnicy) oraz *Necator americanus* (zakażenie tęgoryjcem amerykańskim).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL – poprawienia nieuzasadnionego stwierdzenia, że „doświadczenie u ludzi nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych” w celu odzwierciedlenia faktu, że dane na temat stosowania flubendazolu u kobiet w ciąży są ograniczone.

Nie zaleca się stosowania flubendazolu u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

### **Haemophilus type b conjugate vaccines**

(PSUSA/00001584/201702)

Powyższa procedura dotyczyła szczepionek przeciwko zakażeniom *Haemophilus* typ b (skoniugowanych) takim jak zapalenie opon mózgowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni, zapalenie płuc i zapalenie szpiku.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych uogólnionej wysypki z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

### **Ipratropium, salbutamol**

(PSUSA/00001781/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ipratropium z salbutamolem, leków stosowanych w leczeniu skurczu oskrzeli u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL tak, aby odpowiednio dodać ostrzeżenie o kwasicy mleczanowej, dodać kwasicę mleczanową z częstością „częstość nieznana” i uzupełnić szczegóły dotyczące monitorowania kwasicy mleczanowej w razie przedawkowania. Kwasicę mleczanową notowano w związku ze stosowaniem dużych dawek terapeutycznych krótko działających agonistów receptorów beta, podawanych dożylnie i w nebulizacji, głównie u pacjentów leczonych z powodu ostrego nasilenia się skurczu oskrzeli w ciężkiej astmie lub obturacyjnej chorobie płuc. Zwiększenie stężenia mleczanów może doprowadzić do duszności i kompensacyjnej hiperwentylacji, co może być mylnie zinterpretowane jako objaw niepowodzenia leczenia astmy i doprowadzić do niewłaściwego zwiększenia dawki krótko działających agonistów receptorów beta. W związku z tym zaleca się kontrolować, czy u pacjenta nie zwiększa się stężenie mleczanów w surowicy i czy skutkiem tego nie rozwija się kwasica metaboliczna.

### **Levobunolol** (PSUSA/00010109/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną levobunolol (tylko we wskazaniach okulistycznych), leków stosowanych m.in. w leczeniu jaskry.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL, uczucie ciała obcego w oku, łysienie oraz reakcje nadwrażliwości, w tym objawy podmiotowe lub przedmiotowe alergii oka i alergii skórnej (takie jak

obrętek, zaczerwienienie oka oraz wysypka skórna) z częstością „nieznana”.

**Omega-3-acid-ethyl esters**  
(PSUSA/00010312/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną estry etylowych kwasów omega-3, leków stosowanych w leczeniu hipertrójglicydemii i jako profilaktyka wtórna u pacjentów z po zawale mięśnia sercowego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia aby estry etylowych kwasów omega-3 stosować z ostrożnością u pacjentów ze znaną nadwrażliwością lub alergią na ryby. Dodatkowo w punkcie 4.8 ChPL należy dodać do działań niepożądanych świąd i pokrzywkę z nieznaną częstością występowania.

**Octenidine dihydrochloride, phenoxyethanol**  
(PSUSA/00002199/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dichlorowodorek oktenidyny (z fenoksyetanołem lub bez), leków stosowanych do dezynfekcji.

Zmiana dotyczy wszystkich produktów leczniczych do stosowania na skórę (nie dotyczy stosowania dopochwowego) i polega na dodaniu w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia, że stosowanie roztworu wodnego oktenidyny (0,1%, z fenoksyetanołem lub bez) do odkażania skóry przed zabiegami inwazyjnymi wiązało się z ciężkimi reakcjami skórnymi u wcześniaków z małą masą urodzeniową. Lek ten należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Należy usunąć jego nadmiar i upewnić się, że <roztwór><żel> nie pozostaje na skórze dłużej, niż to konieczne (dotyczy to również materiałów nasączonych roztworem stykających się bezpośrednio z ciałem pacjentów). Dodatkowo, w okresie objętym analizą potwierdzono sygnały dotyczące bezpieczeństwa, w tym występowanie ciężkich reakcji w miejscu podania po niezgodnym ze wskazaniami zastosowaniu do oka dichlorowodoru oktenidyny (z fenoksyetanołem lub bez). Zakwalifikowano to jako istotne zidentyfikowane ryzyko. Z tego powodu w drukach informacyjnych zamieszczono ostrzeżenie z informacją, że nie należy podawać do oka dichlorowodoru oktenidyny (z fenoksyetanołem lub bez).

**Promestriene** (PSUSA/00009271/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną promestrien (dotyczy tylko produktów w postaci kremu i kapsułek dopochwowych), leków stosowanych w leczeniu atrofi pochwy (kapsułki) z powodu nie-

doboru estrogenu oraz leczeniu sromu, atrofi przedstonkowej i pochwy (krem).

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych krwawienia z pochwy z częstością określoną jako „nieznana”.

**Roxithromycin** (PSUSA/00002669/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną roksytromycynę, leków stosowanych w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dolnych dróg oddechowych, infekcji skóry i tkanek miękkich oraz infekcji narządów płciowych w określonych warunkach.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL zaburzeń widzenia i niewyraźnego widzenia do listy działań niepożądanych z częstością „nieznana”. Ponadto w punkcie 4.7 ChPL należy dodać informację, że przedmiotowe działania niepożądane mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**Saccharomyces boulardii**  
(PSUSA/00009284/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających *Saccharomyces boulardii*, stosowanych jako leki probiotyczne.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8 ChPL – dodania przeciwwskazania stosowania *S. boulardii* u pacjentów w stanie krytycznym lub ze znacznie zmniejszoną odpornością oraz informacji o notowanych rzadkich przypadkach fungemii (i wykrywaniu szczepów *Saccharomyces* we krwi), w większości przypadków u pacjentów z założonym wkłuciem centralnym, w stanie krytycznym lub ze znacznie zmniejszoną odpornością, powodujących najczęściej gorączkę. W większości przypadków fungemia ustępowała po przerwaniu stosowania *Saccharomyces boulardii*, podaniu leczenia przeciwgrzybiczego i w razie konieczności wyjęciu cewnika. Niemniej jednak, w przypadku niektórych pacjentów w stanie krytycznym skutki były śmiertelne. Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających żywe drobnoustroje, należy zwrócić szczególną uwagę na postępowanie z produktem w obecności pacjentów, szczególnie z wkłuciem centralnym, ale także obwodowym, również tych, którzy nie przyjmują *Saccharomyces boulardii*, aby uniknąć możliwości jakiegokolwiek zakażenia za pośrednictwem rąk i (lub) rozprzestrzeniania się drobnoustrojów w powietrzu. Ponadto fungemie u pacjentów z wkłuciem centralnym i w stanie krytycznym lub pacjentów ze

znacznie zmniejszoną odpornością należy dodać do działań niepożądanych z częstością występowania „bardzo rzadko”.

#### **Topiramate (PSUSA/00002996/201701)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną topiramate, leków stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych i zapobieganiu migrenie.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL informacji, że topiramate podawany kobietom w ciąży może działać szkodliwie i hamować rozwój płodu (niedobór masy ciała w stosunku do wieku ciążowego i mała urodzeniowa masa ciała). Dane z rejestru ciąż z Ameryki Północnej (NAAED, ang. *North American Antiepileptic Drug*) dotyczące monoterapii topiramatem wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania dużych wad wrodzonych (4,3%), w porównaniu z referencyjną grupą nieotrzymującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią występuje zwiększone ryzyko działania teratogennego związanego ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej. Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiety w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy i zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej. Ponadto w punkcie 4.6 ChPL należy dodać informację, że u ludzi topiramate przenika przez barierę łożyska i stwierdzano podobne stężenia we krwi pępowinowej i krwi matki.

#### **Quinine (PSUSA/00002598/201611)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chininę, leków stosowanych w leczeniu m.in. malarii i skurczów nocnych.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia, że chinina wykazuje zależne od dawki działanie wydłużające odstępek QT. Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z chorobami predysponującymi do wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym. Ponadto w punkcie 4.5 ChPL należy dodać zalecenie o zachowaniu ostrożności podczas podawania chininy razem z lekami mogącymi wydłużać odstępek QT. Dodatkowo punkt ten należy zaktualizować o informacje, że chinina może powodować zwiększenie stężenia fenobarbitalu i karbamazepiny. Podczas podawania chininy jednocześnie z tymi lekami pacjenta należy ściśle obserwować.

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

W świetle informacji zawartych w przeanalizowanych PSUR, można przyjąć, że nie istnieją nowe istotne ustalenia mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, a korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, objętych poniższymi procedurami, 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 wskazań. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

#### **Irinotecan hydrochloride trihydrate**

(FR/H/PSUR/0009/002-003)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Campto (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) zawierającego jako substancję czynną irynotekan oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 07.09.2009 do 04.05.2014.r. Produkt Campto jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okreźnicy i odbytnicy).

Na podstawie oceny dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu i przedłożonego przeglądu literatury ilość dowodów jest wystarczająca do uzasadnienia związku przyczynowego pomiędzy występowaniem działań niepożądanych - stłuszczeniowego zapalenia wątroby i stłuszczenia wątroby, a stosowaniem irinotekanu. Dlatego też podmiot odpowiedzialny został proszony o aktualizację punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o powyższych działaniach niepożądanych w tabeli dotyczącej nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu do obrotu, w kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”.

#### **Venlafaxine (SE/H/PSUR/0050/001)**

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną wenlafaksynę oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 06.05.2009 r. do 05.05.2012 r. Wenlafaksyna jest stosowana w leczeniu depresji, w tym depresji z towarzyszącym lękiem, oraz w zapobieganiu jej nawrotom.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących indukcji CYP3A4 i interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu dodano w punkcie 4.5 ChPL informację, że:

Badania in-vivo wskazują, iż wenlafaksyna jest stonkowo słabym inhibitorem CYP2D6. In vivo wenlafaksyna nie wykazuje działania hamującego na CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C9 (tolbutamid) oraz CYP2C19 (diazepam).

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nieplanowanej ciąży u pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia wenlafaksyną. Jednak brak wyraźnego dowodu, iż było to wynikiem interakcji lekowej z wenlafaksyną, gdyż nie prowadzono badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

### **Eprosartan hydrochlorothiazide** (DE/H/PSUR/0033/002)

#### **Eprosartan mesylate** (DE/H/PSUR/0032/002)

Powyższe procedury podziału pracy dotyczyły produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną eprosartan z hydrochlorotiazylem, a także sam eprosartan i obejmowały ocenę danych zebranych w okresie od 01.05.2009 r. do 30.04.2012 r. Eprosartan w monoterapii i w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Podczas procedury ciężkie i nie ocenione jako ciężkie przypadki bólu stawów z dodatnim upośledzeniem i dodatnim dopasowaniem zostały zidentyfikowane jako nowe działanie niepożądane dla produktów leczniczych zawierających eprosartan z hydrochlorotiazylem oraz sam eprosartan. W związku z powyższym ból stawów powinien zostać dodany w punkcie 4.8 ChPL z częstością określona jako „nieznana”.

#### **Materiały źródłowe:**

1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referal\\_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](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](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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d)
5. <http://www.hma.eu/350.html>

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

*Julita Włosowska*

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

## Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

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

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

Na stronie internetowej Urzędu

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

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

Na naszej stronie internetowej:

[http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja\\_wype%C5%82niania\\_formularzy\\_NDL.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wype%C5%82niania_formularzy_NDL.pdf)

znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz.

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

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

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

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

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

Niestety nie ma jeszcze możliwości przekazywania zgłoszeń bezpośrednio przez Internet.

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

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać

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



## Losy leków w środowisku cz. 6\*

# β-Blokery (leki β-adrenolityczne)

Drugs In The Environment Part 6\*

## β-Blockers (β-Adrenergic Drugs)

Małgorzata Staninska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** β-blokery, środowisko, woda powierzchniowa, ścieki, oczyszczalnie ścieków

**Streszczenie:** Przetwarzam Czytelnikom przegląd problemów związanych z obecnością β-blokerów (BB) w środowisku. Stężenia BB oznaczono w próbkach ścieków, wpływów i wypływów do/z oczyszczalni ścieków, wody w rzece, wody morskiej i wody bieżącej. Enancjomery β-blokerów, ich metabolity i produkty transformacji jako zanieczyszczenia mogą mieć negatywny wpływ na żywe organizmy, ekosystemy i ostatecznie na zdrowie publiczne.

**Key words:** β-blockers, environment, surface water, wastewater, wastewater treatment plant (works)

**Summary:** Review of reported problems associated with β-blockers (BB) occurrence in the environment is given. Concentrations of BB in the samples of effluents, wastewater treatment plants influents and effluents, river water, sea water and tap water were measured. Enantiomers of BB, their metabolites and transformation products as contaminants may have negative impact on living organism, ecosystems and ultimately public health.

## Wprowadzenie

β-blokery (leki β-adrenolityczne, β-adrenolityki) w grupie leków stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego należą do grupy leków hipotensyjnych [1,2,3,4].

Pierwszym źródłem ludzkich leków w środowisku wodnym są ścieki. Farmaceutyki są wydalane z organizmu człowieka w formie niezmienionej lub podlegają przemianom metabolicznym. Kluczową rolę w eliminacji β-blokerów odgrywa ich zachowanie farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, związane z ich strukturą chemiczną. β-blokery są wydalane głównie z moczem w postaci niezmienionej w kolejności: atenolol (> 85%), alprenolol (90%), sotalol (90%) i nadolol (100%) – pierwsza podgrupa. Betaksolol, metoprolol, oksprenolol, timolol i propranolol podlegają metabolizmowi w zakresie przekraczającym 80% – trzecia podgrupa. Labetalol jest eliminowany w 50% niezmieniony, ale także w 55–60% w postaci metabolitu glukuronidowego – druga podgrupa. Acebutolol i bisoprolol są wydalane w podobnych ilościach procentowych z moczem i kałem – około 50/50% [2]. Powszechne stosowanie i często niekompletny metabolizm sprawiają, że BB są powszechnie wykrywane w ściekach i wodzie powierzchniowej, a także w rzekach i strumieniach [3,4]. Metoprolol (MET), propranolol (PRO) i nadolol (NAD)

są najczęściej analizowanymi β-blokerami w próbkach biologicznych i środowiskowych. Wśród tych trzech substancji, PRO jest najbardziej hydrofobowy i wykazuje potencjał do bioakumulacji [3,4].

## Stężenia β-blokerów oznaczone w próbkach ścieków

Średnie stężenia czterech β-blokerów w wpływach z trzech oczyszczalni ścieków w Szwajcarii mieściły się w przedziale 360–1330 ng/L dla atenololu, pomiędzy 210–330 ng/L dla sotalolu, 160–240 ng/L dla metoprololu oraz 30–70 ng/L dla propranololu [5]. Próbkki wpływów i wypływów do/z 14 oczyszczalni ścieków zlokalizowanych we Francji były analizowane pod kątem obecności wybranych β-blokerów (tabela 1). Wśród tej grupy leków wyróżniono trzy grupy. Do pierwszej grupy zaliczono cząsteczki (acebutolol (ACE), atenolol (ATE) i sotalol (SOT)) zawsze oznaczane w próbkach ścieków w stężeniach wyższych niż 100 ng/L i do 9800 ng/L. Do drugiej grupy należą β-blokery bisoprolol (BIS), MET, NAD i PRO oznaczone w większości próbek ścieków, ale w stężeniach niższych niż zmierzone dla grupy pierwszej, do 980 ng/L. Betaksolol (BET), oksprenolol (OXP) i timolol (TIM) znajdują się w trzeciej grupie analitów oznaczanych z najmniejszą

Tabela 1. Stężenia b-blokerów zmierzone we wpływach i wypływach do/z oczyszczalni ścieków [6]

	stężenia we wpływach (ng/L)			stężenia w wypływach (ng/L)		
	średnie	minimalne	maksymalne	średnie	minimalne	maksymalne
ACE	2693	910	9867	475	32.0	3648
TIM	5.3	0.5	12.9	5.5	1.1	10.0
MET	223	4.6	473	156	15.8	435
OMP	10.3	0.9	21.0	10.5	1.1	28.0
BIS	213	44.0	429	89.7	8.4	220
BET	31.6	1.8	108	12.5	5.8	27.9
PRO	266	14.4	703	203	2.6	398
ATE	2407	990	8384	725	35.5	2257
NAD	167	3.4	983	23.3	3.3	98.0
SOT	1012	129	3200	1032	128	3334

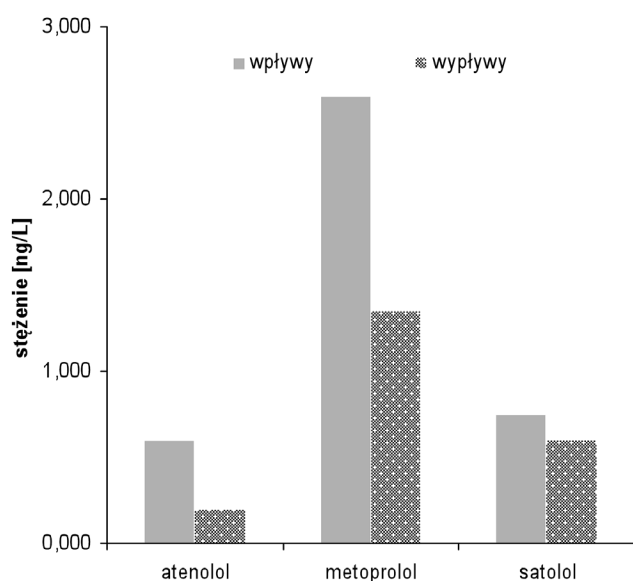
częstotliwością w 30% do 60% próbek. Takie same grupy znajdują odzwierciedlenie w przypadku stężeń  $\beta$ -blokerów w próbkach wypływów z oczyszczalni ścieków. ACE, ATE, SOT były zawsze oznaczane w średnim stężeniu powyżej 470 ng/L. Obecność cząsteczek z drugiej grupy (BIS, MET, NAD i PRO) stwierdzono w większości próbek wypływów (więcej niż 94% próbek) z wyjątkiem NAD zmierzonym tylko w 58% próbek z wypływów. Średnie stężenie wahało się w przedziale od 23 ng/L do 203 ng/L. BET, OXP, TIM były wykrywane w próbkach z taką samą częstotliwością jak w przypadku próbek ścieków i w średnim stężeniu poniżej 15 ng/L (Tabela 1) [6].

Porównywalne dane przedstawiono w badaniu wypływów z oczyszczalni ścieków w Paryżu. ATE, SOT, PRO i MET zostały oznaczone w średnich stężeniach odpowiednio 570, 870, 190, 100 ng/L [6]. Otrzymane wyniki były również spójne z zakresem stężeń wyznaczonym dla PRO (170 ng/L), BET (57 ng/L) i BIS (57 ng/L) w próbkach wypływów z 29 oczyszczalni ścieków

w Niemczech. W tych samych badaniach średkowe stężenie MET wynosiło 730 ng/L około 6 razy więcej niż stężenie 156 ng/L zmierzone w badaniu [6]. Do innego badania przeprowadzonego w Niemczech wybrano trzy często stosowane w tym kraju  $\beta$ -bloker (MET, ATE, SOT) i scharakteryzowano profile ich stężeń w próbkach wpływów i wypływów do/z oczyszczalni ścieków w Getyndze (rycyna 1) [7]. Poza Europą, stężenia  $\beta$ -blokerów (ATE, MET, PRO) mieściły się w przedziale od 20 do 1200 ng/L w próbkach wpływów i wypływów do/z dwóch oczyszczalni ścieków w Kanadzie. Wyznaczone przedziały stężeń dla każdego z analitów wynosiły odpowiednio 160–1100 ng/L dla ATE, 170–520 ng/L dla MET, 20–92 ng/L dla PRO, który okazał się być zmierzony w najniższych stężeniach (Rycyna 1) [8].

### Stężenia $\beta$ -blokerów oznaczone w próbkach wody powierzchniowej

Te same trzy  $\beta$ -bloker (MET, ATE, SOT) oznaczono również w próbkach wody powierzchniowej z jeziora Susser See, z rzek Bode, Fahla, Fulda, Helme, Ihme, Leine, Ruhr, Spree, Werra i Weser, z zatoki Gonna, i z kanału Landwehr. MET i SOT były wykrywane w 83% próbek, natomiast częstotliwość wykrywania ATE wynosiła 73%. Największe maksymalne stężenie odnotowano dla MET (563 ng/L), następnie dla SAT (103 ng/L) i ATE (64 ng/L) [7]. Maksymalne stężenia  $\beta$ -blokerów 2120, 2190, 1470 ng/L odpowiednio dla SOT, MET, BIS w Wiśle (Polska) oznaczono w próbkach pobranych około 10 km w dół rzeki od punktu w którym wypływy z oczyszczalni ścieków dostają się do rzeki. Zmierzone, stosunkowo wysokie stężenie dla SOT może być spowodowane jego słabym metabolizmem i eliminacją w znacznej części w formie niezmienionej (80 – 90%) [9]. Stężenie  $\beta$ -blokerów w wodzie powierzchniowej w Europie



Rycyna 1. Średnie stężenie agalitów w próbkach wpływów i wypływów do/z oczyszczalni ścieków w Getyndze [7]

Tabela 2. Obecność  $\beta$ -blokerów w rzekach {mediana/maksimum lub przedział stężeń (ng/L)} zebrane przez [5]

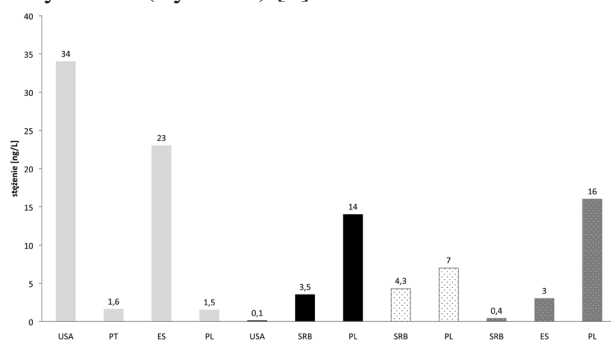
Kraj	Atenolol	Sotalol	Metoprolol	Propranolol
Finlandia	12/25	*	35/116	*
	30/55	59/89	62/107	*
Włochy	33/42	*	*	*
	241	*	*	*
Holandia	*	*	25-100	*
Polska	3-22	*	51-155	<LOQ
Wielka Brytania	*	*	*	<LOQ-37
	*	*	*	<LOQ/115
	*	*	*	29/215
	5-560	*	7-11	<LOQ-40
	<LOQ-510	*	<LOQ-12	<LOQ-74
Hiszpania	<LOQ-250	<LOQ-70	<LOQ	<LOQ
	241/465	*	*	5/63
Szwecja	10-60	*	60-70	10

\* niedostępne, LOQ – granica oznaczenia ilościowego

waha się w granicach od kilku ng/L do 2.2  $\mu\text{g/L}$  (tabela 2) [5]. We wszystkich krajach wyższe stężenia zostały zmierzone w rzekach, w których wpływ na jakość wody mają oczyszczalnie ścieków. Monitoring rzadko uwzględnia przepływy wody podczas próbkowania dlatego trudno jest porównać wyniki uzyskane w różnych kampaniach [Tabela 2) [5].

### Obecność $\beta$ -blokerów w wodzie bieżącej

Rzeka Wisła jest źródłem wody dostarczanej do około 2 milionów ludzi z Warszawy i okolic. Giebułtowicz i wsp. pobierali próbki wody z miejsca zlokalizowanego blisko punktu w którym zbierana jest woda, która później popłynie z kranu. Wśród  $\beta$ -blokerów najwyższe stężenie (powyżej 15 ng/L) odnotowano dla SOT. Porównanie uzyskanych wyników ze stężeniami  $\beta$ -blokerów oznaczonymi w próbkach wody bieżącej w innych krajach przedstawiono na rycinie 2 (Rycina 2) [9].

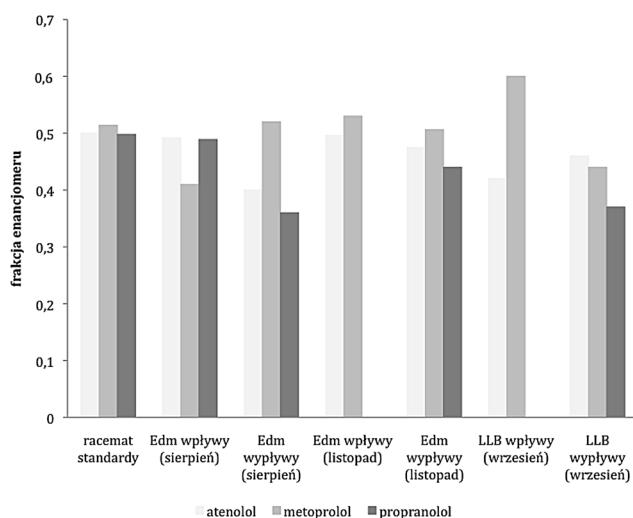


Rycina 2. Maksymalne stężenia  $\beta$ -blokerów oznaczone w próbkach wody bieżącej. Jasnoszare słupki – atenolol, czarne słupki – metoprolol, białe słupki – propranolol, ciemnoszare słupki – sotalol [9]

### Chiralne cząsteczki $\beta$ -blokerów w matrycach środowiskowych

Większość  $\beta$ -blokerów to cząsteczki chiralne; każdy enancjomer wykazuje różną aktywność farmakologiczną, potencjał i mechanizm działania. Szlaki biotransformacji  $\beta$ -blokerów są stereoselektywne u człowieka. Badania ekotoksyczności pokazały, że organizmy wodne są wrażliwe na te substancje [10]. Enancjomery między sobą i w stosunku do mieszaniny racemicznej mogą powodować różne efekty biologiczne i toksykologiczne. Przykładem różnego i specyficznego w obrębie gatunku efektu toksycznego enancjomerów jest S(-)-propranolol, który okazał się bardziej toksyczny w stosunku do ryb (strzelba grubogłowa) niż jego antypoda optyczna, natomiast przeciwne wyniki uzyskano dla rozwiłitek [8]. W rezultacie chiralność powinna być brana pod uwagę w celu lepszego zrozumienia wpływu pozostałości  $\beta$ -blokerów na środowisko np. charakterystyka dystrybucji enancjomeru w wodzie [10]. Nikolai i wsp. [8] zaproponowali metodę pozwalającą zmierzyć frakcje enancjomerów wybranych  $\beta$ -blokerów (ATE, MET, PRO) w próbkach środowiskowych (rycina 3) [8]. Wszystkie analizy były racematami we wpływach do oczyszczalni ścieków Gold Bar (Edmonton w Kanadzie) w sierpniowej i listopadowej kampanii pobierania próbek. Udział poszczególnych enancjomerów atenololu i propranololu był różny w próbkach wpływów pobranych w sierpniu, wskazując, że proces oczyszczania ścieków był stereoselektywny. W listopadzie wszystkie analizy były racematami we wpływach i wpływach do/z oczyszczalni ścieków z wyjątkiem PRO w próbkach wpływów. Zmiana proporcji frak-

cji enancjomerów ATE od sierpnia do listopada sugeruje, że stereoselektywność procesu jest także zależna od pory roku. Inne preferencje w poszczególnych frakcjach enancjomerów niektórych z badanych analitów (MET) w przypadku innej lokalizacji oczyszczalni ścieków (Lac la Biche w Kanadzie) mogą sugerować różnice w aktywności mikroorganizmów i różną selektywność procesów [8]. Kasprzyk-Horden i Baker [11] stwierdzili podobnie, że różne mikroorganizmy i /lub warunki środowiskowe mają wpływ na stereoselektywną degradację atenololu podczas procesu oczyszczania i w wodach odbierających wypływy z oczyszczalni ścieków. Wykrywając ATE w ściekach i wypływach z oczyszczalni ścieków oznaczyli w znacznej ilości próbek większą ilość S(-)-enancjomeru. [11]. Próbkę wody powierzchniowej pobranej z rzeki Gwadalkiwir w Hiszpanii były również wzbogacone o S(-)-enancjomer ATE. W tym samym badaniu SOT i MET były obecne w próbkach wody powierzchniowej jako racemat. Istotne znaczenie ma również zmierzenie wzbogacenia o S(-)-propranolol większości próbek ścieków, wypływów i wody powierzchniowej. Jak wiadomo z wcześniejszych badań ekotoksyczności S(-)-propranolol wydaje się bardziej toksyczny dla organizmów wodnych w stosunku do swojej antypody optycznej [12].



Rycina 3. Frakcje enancjomeru oznaczanych analitów we wpływach i wypływach do/z dwóch oczyszczalni ścieków w Kanadzie: Gold Bar w Edmonton (Ede) i Lac la Biche (LLB) [8]

Można postawić hipotezę, że zagrożenie dla środowiska wynikające z obecności cząstek chiralnym może być wyolbrzymione lub niedoszacowane, jeżeli specyfika każdego enancjomeru nie będzie brana pod uwagę (Rycina 3) [11].

### B-blokery wykryto również w środowisku morskim

W celu uzupełnienia luki danych o obecności m.in β-blokerów w wodzie morskiej Moreno-Gonzalez i wsp. [13] oznaczali te substancje w próbkach wody z laguny Morze Mniejsze w południowo-wschodniej Hiszpanii (tabela 3). Próbkowanie wody morskiej odbywało się we wszystkich porach roku, natomiast próbki osadów powierzchniowych były zbierane wiosną i jesienią. Metoprolol występował w niższym stężeniu (nie wykryto – 0.7 ng/L) niż we wcześniejszych pomiarach jego stężenia w próbkach wody morskiej (8–210 ng/L) i w próbkach wody z jeziora w Szwajcarii (nie wykryto – 9.5 ng/L). Częste wykrywanie tej substancji w każdej porze roku świadczy o jego nieprzerwanej obecności w lagunie i może wynikać z faktu, że jest to lek stosowany przewlekle, wykazujący wolną bezpośrednią fototransformację i hydrolizę oraz oporność na biotransformację [13]. Zaproponowana metoda analizy próbek środowiskowych na obecność w nich farmaceutyków pozwoliła oznaczyć stężenie β-blokerów w próbkach wody pobranej z Zatoki Gdańskiej [14]. Najwyższe stężenie zmierzono dla MET (93.01 ± 80 ng/L) i jest ono wyższe niż stężenie dla tej substancji w wodzie z laguny Morze Mniejsze. NAD występował w stężeniu 81.0 ± 6.3 ng/L, a PRO w stężeniu 57.3 ± 5.0 ng/L (Tabela 3).

### Ekotoksyczność β-blokerów

Kilka badań wskazało na wpływ β-blokerów na ekosystemy wodne. Wzrost ryżanki japońskiej (*Oryzias latipes*) został zredukowany, poziom testosteronu i estradiolu w surowicy został znacznie zmieniony po 14 dniach ekspozycji na 0.5 mg/L propranololu. Redukcja liczby złożonych jak zоста-

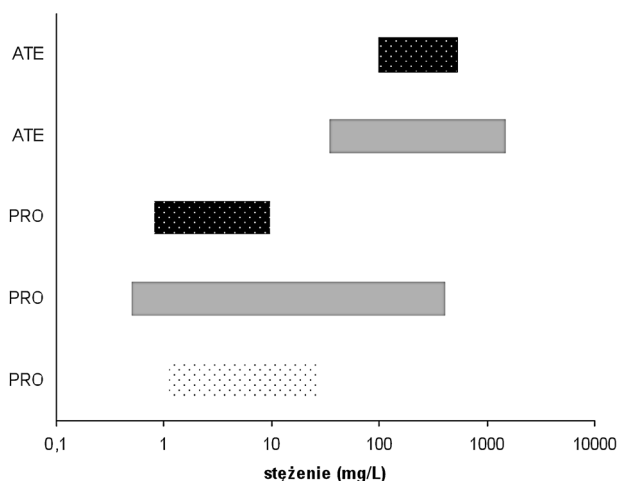
Tabela 3. Oznaczone najwyższe stężenia b-blokerów w próbkach wody morskiej z laguny Morze Mniejsze [13]

Substancja	wiosna	lato	jesień	zima
	Stężenie maksymalne [ng/L]			
metoprolol	0.3	0.73	0.3	0.4
propranolol	b.q.l	0.5	0.36	b.q.l
sotalol	b.q.l	0.8	b.q.l	b.q.l
nadolol	n.d	niedostępne	0.09	niedostępne

b.q.l. poniżej limitu oznaczenia ilościowego

n.d. nie wykryto

ła zaobserwowana po 4-tygodniowej ekspozycji na 0.5 i 1 µg/L propranololu. Fitotoksyczność β-blokerów została zilustrowana na podstawie zahamowania fotosyntezy zielonych alg. Ekotoksyczne efekty powodowane przez β-blokerów były analizowane w badaniu ekspozycji PRO, MET, ATE na rzeczny biofilm. PRO wpływał negatywnie na zielone algi znajdujące się w biofilmie. Po 6 godzinach ekspozycji na PRO sinice były bardziej wrażliwe niż okrzemki lub zielone algi ale po 24 godzinach ekspozycji na PRO wszystkie grupy były narażone w takim samym stopniu. Najwyższe stężenie (531 µg/L) spowodowało zahamowanie fotosyntetycznej efektywności i wydolności oraz nieodwracalne zmiany w fotosyntetycznym aparacie. MET okazał się toksyczny głównie dla bakterii i był związany z ich śmiertelnością. ATE nie wykazał specyficznej toksyczności w kierunku jednego z testowanych składników biofilmu. W przeciwieństwie do okrzemek, alg i sinice odczuły toksyczny efekt działania po ekspozycji na ATE. Wpływ na bakterie wyrażał się wzrostem ich śmiertelności i zmniejszeniem aktywności proteaz. Zmniejszając tym samym zdolność bakterii do hydrolizy peptydów o dużej masie cząsteczkowej (Rycina 4) [15].



**Rycina 4.** Paski przedstawiają zakresy danych dotyczących toksyczności dla różnych organizmów i/lub eksperymentów [16]. Białą oznacza ryby, szary oznacza zooplankton, czarna oznacza fitoplankton

Claessens i wsp. zebrali dane dotyczące toksycznego wpływu PRO i ATE na organizmy wodne (rycina 4) i porównali je z uzyskanymi przez siebie danymi. Okrzemka (*P.tricornutum*) wydaje się być bardziej wrażliwa od innych składników fitoplanktonu na działanie PRO, chociaż jest to różnica stosunkowo mała. *P.tricornutum* była mniej wrażliwa w przypadku ATE i wykazała tylko średnią wrażliwość w porównaniu do innych składników fitoplanktonu.

## Podsumowanie

Szybko rozwijający się przemysł farmaceutyczny i nieefektywne metody eliminacji β-blokerów ze ścieków powodują pojawianie się tych substancji w środowisku wodnym w przedziale stężeń ng/L, a nawet do µg/L [3]. β-blokery są częścią większej grupy leków stosowanych w chorobach układu serowo-naczyniowego. Konsumpcja tych leków jest wysoka i może powodować wzrost ich pozostałości w środowisku [2]. Kolejny artykuł z serii będzie dotyczył innej grupy leków stosowanych w chorobach układu serowo-naczyniowego, jeżeli będzie taka możliwość.

### Piśmiennictwo:

1. Wiedeka K, Grodzicki T i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. *Nadciśnienie tętnicze* 2011;15(2):55-82.
2. Stankiewicz A, Giebułtowiec J i wsp. Determination of selected cardiovascular active compounds in environmental aquatic samples--Methods and results, a review of global publications from the last 10 years. *Chemosphere* 2015;138:642-656.
3. Maszkowska J, Stolte S i wsp. Beta-blockers in the environment: part I. Mobility and hydrolysis study. *Sci Total Environ.* 2014;493:1112-1121.
4. Maszkowska J, Stolte S i wsp. Beta-blockers in the environment: part II. Ecotoxicity study. *Sci Total Environ.* 2014;493:1122-1126.
5. Alder AC, Schaffner C i wsp. Fate of beta-blocker human pharmaceuticals in surface water: comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Water Res.* 2010;44(3):936-948.
6. Gabet-Giraud V, Miège C i wsp. Occurrence and removal of estrogens and beta blockers by various processes in wastewater treatment plants. *Sci Total Environ.* 2010;408(19):4257-4269.
7. Nödler K, Hillebrand O i wsp. Occurrence and fate of the angiotensin II receptor antagonist transformation product valsartan acid in the water cycle—a comparative study with selected β-blockers and the persistent anthropogenic wastewater indicators carbamazepine and aceculfame. *Water Res.* 2013;47(17):6650-6659.
8. Nikolai LN, McClure EL i wsp. Stereoisomer quantification of the beta-blocker drugs atenolol, metoprolol, and propranolol in wastewaters by chiral high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2006;1131(1-2):103-109.
9. Giebułtowiec J, Stankiewicz A i wsp. Occurrence of cardiovascular drugs in the sewage-impacted Vistula River and in tap water in the Warsaw region (Poland). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23:24337-24349.
10. Morante-Zarceo S, Sierra I. Comparative HPLC methods for β-blockers separation using different types of chiral stationary phases in normal phase and polar organic phase elution modes. Analysis of propranolol enantiomers in natural waters. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;62:33-41.
11. Kasprzyk-Hordern B, Baker DR. Enantiomeric Profiling of Chiral Drugs in Wastewater and Receiving Waters. *Environ. Sci. Technol.* 2012;46 (3):1681-1691.
12. López-Serna R, Kasprzyk-Hordern B i wsp. Multi-residue enantiomeric analysis of pharmaceuticals and their active metabolites in the Guadalquivir River basin (South Spain) by chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(18):5859-5873.
13. Moreno-González R, Rodríguez-Mozaz S i wsp. Seasonal distribution of pharmaceuticals in marine water and sediment from a Mediterranean coastal lagoon (SE Spain). *Environ Res.* 2015;138:326-344.
14. Caban M, Mioduszewska K i wsp. Dimethyl(3,3,3-trifluoropropyl)silyldiethylamine—a new silylating agent for the derivatization of β-blockers and β-agonists in environmental samples. *Anal Chim Acta.* 2013;782:75-88.
15. Bonneau C, Guasch H i wsp. Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess beta-blockers toxicity. *Aquat Toxicol.* 2010;96(3):225-233.
16. Claessens M, Vanhaecke L i wsp. Emerging contaminants in Belgian marine waters: single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Mar Pollut Bull.* 2013;71(1-2):41-50.

\*Cykl artykułów "Losy leków w środowisku" cz.5 - Vol.12 nr2 2017, cz.4 - Vol.10 nr1 2015, cz.3 - Vol.9 nr1 2014, cz.2 - Vol.8 nr4 2013, cz.1 - Vol.7 nr1 2012,

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 Staninska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Rola homocysteiny w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego – nowe spojrzenie na witaminę B<sub>12</sub>

*The role of homocysteine in the development of cardiovascular diseases – new look at vitamin B12*

Piotr Andrzej Szoka<sup>1</sup>, Paweł Łukasz Szoka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, <sup>2</sup>Departament Oceny Dokumentacji Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Weterynaryjnych

**Słowa kluczowe:** witamina B12, hiperhomocysteinemia, choroby układu sercowo-naczyniowego

**Streszczenie:**

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym jako produkt pośredni w biosyntezie metioniny i cysteiny. Współczesne badania wskazują, że podwyższony poziom homocysteiny może być również niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Powszechnie znany jest fakt, że witamina B12 jest niezbędna w procesie syntezy DNA oraz hematopojezy. Jednak, kobalamina może również skutecznie ograniczyć hiperhomocysteinemię. Zatem czy suplementacja witaminy B12 może przynieść dodatkowe korzyści w prewencji udaru czy zawału mięśnia sercowego.

**Key words:** vitamin B12, hyperhomocysteinemia, cardiovascular diseases

**Summary:**

Homocysteine, a sulfhydryl-containing amino acid, is an intermediate product in the biosynthesis of the amino acids methionine and cysteine. Recent studies have indicated that increased level of homocysteine should be also considered as an independent cardiovascular risk factor. It is commonly known that the vitamin B12 is required for DNA synthesis and haematopoiesis. Cobalamin can be also effective in reduction of hyperhomocysteinemia. Therefore, whether supplementation with vitamin B12 may provide additional benefits in the prevention of stroke or myocardial infarction.

## Wstęp

Homocysteina jest siarkowym aminokwasem endogennym powstającym na szlaku przemian metioniny oraz cysteiny. Aminokwas ten nie pełni funkcji budulcowych, jednak czynnie uczestniczy w licznych reakcjach biochemicznych. W organizmie człowieka w warunkach fizjologicznych powstaje około 15-20 mmoli homocysteiny dziennie, a jej całkowita ilość w osoczu waha się w granicach 5-12 μmol/l. Wzrost stężenia powyżej normy określany jest mianem hiperhomocysteinemii. Jej główną przyczyną mogą być uwarunkowania genetyczne, nadmiar metioniny w diecie, bądź niedobór witamin niezbędnych do przemian tego aminokwasu m.in. witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> czy folianów [1].

## Przemiany biochemiczne homocysteiny w organizmie

Homocysteina powstaje we wszystkich komórkach organizmu człowieka, w cyklu fizjologicznych przemian metioniny. Dostarczana z pożywieniem metionina ulega przemianie do S-

denozylometioniny (SAM). Następnie w wyniku demetylacji SAM powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH), która w kolejnym etapie jest hydrolizowana do homocysteiny. Homocysteina zostaje uwolniona z komórek do osocza, gdzie w większości występuje w formie związanej z białkami (nawet 80%), homocystyny lub disiarczków homocysteiny [2].

W stanach niedoboru metioniny w organizmie, homocysteina ulega remetylacji, która jest procesem odwracalnym. Reakcja ta zachodzi przy udziale syntazy metioninowej, a w procesie tym istotną rolę odgrywa witamina B<sub>12</sub>, która pełni rolę kofaktora. Enzymem pośrednio wpływającym na proces remetylacji jest również reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa. Jest on odpowiedzialny za syntezę 5-metylotetrahydrofolianu, który jest donorem grupy metylowej [2].

Innym szlakiem metabolicznym odpowiedzialnym za przemianę homocysteiny jest transsulfuracja, która jest szczególnie nasiloną w przypadku nadmiernej podaży metioniny. Transsulfuracja jest procesem nieodwracalnym, a w przebiegu tej reakcji homocysteina jest sprzęgana z seryną przy udziale enzymu - β-syntazy cystationiny. W procesie tym jako koen-

zym uczestniczy również fosforan pirydoksalu, który jest aktywną postacią witaminy B<sub>6</sub>. Powstała cystationina jest metabolizowana do cysteiny, która bierze udział m.in. w syntezie glutationu. Metabolizm homocysteiny na drodze transsulfuracji zachodzi głównie w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim oraz trzustce [2].

## Przyczyny hiperhomocysteinemii i jej wpływ na organizm

**P**rawidłowe wartości homocysteiny w osoczu oscylują w granicach 5-10 μmol/l. Stwierdzono również, że już stężenia rzędu 10-13 μmol/l mogą wywierać szkodliwy wpływ na organizm m.in. śródbłonek naczyń. Poziom homocysteiny jest zależny od wieku, płci, diety oraz stylu życia. Stwierdzono również, że palenie papierosów oraz nadmierne spożycie kawy może niekorzystnie wpływać na poziom tego aminokwasu. Ponadto stężenie homocysteiny istotnie wzrasta w przebiegu wielu chorób m.in: niewydolności nerek, nowotworach czy cukrzycy. Z drugiej strony, aktywność fizyczna, umiarkowane spożycie alkoholu oraz odpowiednia podaż kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> może skutecznie zmniejszać ryzyko hiperhomocysteinemii [1, 2].

W świetle współczesnej wiedzy ocena poziomu homocysteiny może służyć jako jeden z czynników prognostycznych chorób układu sercowo-naczyniowego, diagnostyki wrodzonych zaburzeń metabolizmu metioniny oraz oceny odpowiedzi organizmu na przeprowadzoną suplementację witaminy B<sub>12</sub> [2].

Biorąc pod uwagę stężenie homocysteiny w osoczu możemy wyróżnić hiperhomocysteinemię łagodną (15-30 μmol/l), umiarkowaną (31-100 μmol/l) oraz ciężką (>100 μmol/l). Hiperhomocysteinemia może być związana z genetycznie uwarunkowanym niedoborem lub całkowitym brakiem enzymów odpowiedzialnych za metabolizm tego aminokwasu. Jego przyczyną mogą być mutacje i polimorfizmy genów kodujących białko β-syntazy cystationiny. Homocystynuria jest chorobą dziedziczną autosomalnie, jednak jest ona niezwykle rzadka. Częściej są spotykane mutacje dotyczące genu dla reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej, a w rezultacie upośledzenie remetylacji homocysteiny [2].

Hiperhomocysteinemia może również wynikać z nabytych niedoborów koenzymów odpowiedzialnych za metabolizm tego aminokwasu. Nadmierne spożywanie białek pochodzenia zwierzęcego może również przyczynić się do tymczasowego wzrostu poziomu homocysteiny w osoczu, ale w przypadku odpowiedniej podaży witamin z grupy B oraz folianów nie istnieje ryzyko rozwoju hiperhomocysteinemii. Jednak przy ich niedoborze wynikającym m.in. ze stosowania diety we-

gańskiej czy zaburzeń wchłaniania może dochodzić do znacznego wzrostu stężenia tego aminokwasu, co może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju m.in. chorób układu sercowo-naczyniowego. Równie istotnym problemem jest hiperhomocysteinemia będąca wynikiem prowadzonego leczenia, bowiem istnieje szereg leków, które mogą prowadzić do zaburzeń wchłaniania czy metabolizmu folianów czy witamin z grupy B. Wzrost stężenia homocysteiny obserwuje się u pacjentów leczonych m.in. metotreksatem, fenytoiną, karbamazepiną czy metforminą [3, 4].

## Hiperhomocysteinemia, dysfunkcja śródbłonna i choroby układu sercowo-naczyniowego

**L**iczne badania wskazują na wzajemne powiązania poziomu homocysteiny z częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Nawet u pacjentów z łagodną hiperhomocysteinemią (stężenie w granicach 15-25 μmol/l) stwierdza się znacznie podwyższone ryzyko występowania choroby niedokrwiennej serca, udarów, zwężenia tętnic obwodowych czy zakrzepicy żylniej. Co więcej, wraz ze wzrostem stężenia homocysteiny o każde 5 μmol/l, ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego wzrastało o 60-80% w zależności od płci. Przede wszystkim jest to związane ze szkodliwym wpływem homocysteiny na komórki śródbłonna naczyniowego [1, 2].

Mechanizm rozwoju dysfunkcji śródbłonna indukowanej przez ten aminokwas jest złożony, a konsekwencją tych zmian jest upośledzenie zależnej od endotelium wazodylatacji. Chronicznie podwyższone stężenie homocysteiny poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego powoduje m.in. ograniczenie biodostępności tlenu azotu. Toksyczne reaktywne formy tlenu powstają jako produkt uboczny w wyniku autooksydacji grup tiolowych. Stwierdzono również, że indukcja stresu oksydacyjnego może być związana ze wzrostem ekspresji genów kodujących oksydazy NADPH (NOX2, phox47). Homocysteina może również zmniejszać ekspresję peroksydazy glutationu, a tym samym zaburzać zdolności antyoksydacyjne komórek śródbłonna [1, 5].

Ograniczenie biodostępności tlenu azotu jest również wynikiem wpływu homocysteiny na układ transportowy L-argininy. Wychwyty L-argininy przez komórki śródbłonna zachodzi za pośrednictwem układu przekaźników y<sup>+</sup> CAT (Cationic Amino acid Transporter - transporter aminokwa-

sów kationowych). Homocysteina może redukować ekspresję przENOŚNIKÓW, co skutkuje ograniczoną produkcją tlenu azotu oraz upośledzeniem wazodylatacji. Istnieją również doniesienia wskazujące na udział w tym procesie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA – *Asymmetric Dimethylarginine*). Cząsteczka ta może działać jako endogenny kompetetywny inhibitor endotelialnej syntazy tlenu azotu [6].

Ponadto homocysteina może stymulować apoptozę komórek endotelium, a tym samym wpływa na integralność warstwy śródbłoka. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że hiperhomocysteinemia może indukować apoptozę poprzez nasilenie stresu retikulum endoplazmatycznego. Stwierdzono również, że homocysteina zwiększa ekspresję białek regulujących proces apoptozy: GADD153 (growth arrest- and DNA-damage inducible gene 153) oraz TDAG51 (T-cell death associated gene 51) [7, 8, 9].

W hiperhomocysteinemii zaobserwowano również nasilenie stanu zapalnego oraz zaburzenia w układzie hemostazy. W badaniach na zwierzętach wykazano, że nadmiar homocysteiny zwiększa ekspresję VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), czynnika tkankowego (TF – Tissue Factor) oraz MMP-9 (Matrix metalloproteinase 9) w naczyniach, a tym samym nasila proces aterogenezy. Ponadto hiperhomocysteinemia powoduje zwiększoną aktywację układu krzepnięcia oraz ograniczenie procesu fibrylizacji. Mechanizm tych zaburzeń jest złożony i obejmuje zarówno nasiloną aktywację płytek krwi i czynników krzepnięcia (V, VII i XII), zaburzenie ekspresji genów regulujących proces fibrylizacji m.in. PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) oraz zmniejszenie zdolności wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu. Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia sugeruje się, że utrzymywanie się wysokich stężeń homocysteiny we krwi może być przyczyną poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, bądź nasilać niekorzystny wpływ innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [10, 11, 12].

### Hiperhomocysteinemia u pacjentów z cukrzycą

Według najnowszych danych cukrzyca jest jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych, z którą zmagają się blisko 347 mln osób na całym świecie. Niekontrolowana hiperglikemia niesie za sobą poważne konsekwencje, bowiem u pacjentów z cukrzycą stwierdza się zwiększone ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek, schorzeń neurologicznych oraz retinopatii. Związa-

ne jest to z rozwojem szeregu zmian naczyniowych o charakterze mikro- oraz makroangiopatii. W tej grupie pacjentów obserwuje się również zwiększoną częstość występowania dusznicy bolesnej, udarów, chorób tętnic obwodowych, zawałów oraz zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego, co może być bezpośrednią przyczyną zgonu [13].

Istnieją doniesienia wskazujące, że stężenie homocysteiny może również wzrastać w przebiegu cukrzycy, a tym samym nasilać niekorzystne zmiany w obrębie układu krążenia. Badania ostatnich lat wykazały, że hiperhomocysteinemia jest szczególnie nasiloną w grupie pacjentów z późnymi powikłaniami cukrzycy, takich jak retinopatia czy nefropatia. Podwyższony poziom tego aminokwasu obecnie uważany jest za jeden z czynników ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy zarówno o charakterze mikro- jak i makroangiopatii [14, 15].

Wzrost stężenia homocysteiny u pacjentów z cukrzycą może również wynikać z niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, bowiem jest ona istotnym kofaktorem uczestniczącym w metabolizmie tego aminokwasu. Istnieją również doniesienia wskazujące na związek pomiędzy hiperhomocysteinemią, niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, a leczeniem hipoglikemizującym. Wykazano bowiem, że nawet krótkotrwałe leczenie metforminą w dużych dawkach może istotnie ograniczyć wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>, a tym samym przyczynić się do zaburzeń metabolizmu homocysteiny [16].

### Suplementacja witaminy B<sub>12</sub> w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego?

Witamina B<sub>12</sub> nazywana również kobalaminą, należy do grupy związków powszechnie nazywanych korynoidami. W swojej budowie zawierają one pierścień koryny, atom kobaltu oraz nukleotyd dimetylobenzo-imidazolowy. W organizmie człowieka witamina B<sub>12</sub> jest niezbędna do syntezy DNA, zapewnienia właściwego funkcjonowania układu krwiotwórczego oraz nerwowego, dlatego musi być ona dostarczona z pożywieniem. Bogatym źródłem kobalaminy są produkty pochodzenia zwierzęcego takie jak mięso, jaja, mleko i przetwory mleczne oraz skorupiaki. Dobbowe zapotrzebowanie człowieka dorosłego na tę witaminę wynosi ok. 2 µg. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> może wystąpić m.in. u osób starszych, z zaburzeniami wchłaniania, niedoborem czynnika Castle'a czy też po resekcji żołądka, ale również może być wynikiem niedostatecznej podaży w diecie (np. u wegan). W tych grupach pacjentów często stwierdza się również wzrost stężenia homocysteiny, co jak wiadomo, może prowadzić do niekorzystnych



zmian w obrębie układu sercowo-naczyniowego [17]. Obecnie suplementacja witaminy B<sub>12</sub> jest wykorzystywana głównie w leczeniu anemii megaloblastycznej oraz powikłań neurologicznych wynikających z jej przewlekłego niedoboru (m.in. powrózkowego zwyrodnienia rdzenia kręgowego). Liczne badania wskazują, że suplementacja witaminy B<sub>12</sub>, a także witaminy B<sub>6</sub> oraz folianów, może skutecznie obniżyć poziom homocysteiny w osoczu. Jednak wciąż brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność tego rodzaju suplementacji w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Hiperhomocysteinemia często nie jest jedynym czynnikiem ryzyka, jednak stosunkowo łatwo można ograniczyć wpływ tego aminokwasu na organizm poprzez odpowiednią suplementację. Obecnie nie ma jednak wytycznych sugerujących stosowanie witamin z grupy B jako metody profilaktyki udarów czy zawałów mięśnia sercowego. Wieloośrodkowe badania kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat (m.in. VISP, NORVIT), nie wykazały znacznych korzyści z prowadzonej suplementacji. Jednak w randomizowanym badaniu HOPE-2 wykazano, że stosowanie witamin (B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, kwas foliowy) może ograniczyć ryzyko udaru [18]. Wnikliwa analiza powyższego badania pozwoliła stwierdzić, że prowadzona suplementacja była szczególnie korzystna u osób w wieku <70 lat, pacjentów z nieleczoną hipercholesterolemią, nieprzyjmujących leków p/plytkowych oraz z poziomem homocysteiny >13.8 μmol/l [19]. Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, że stosowanie witamin B<sub>12</sub> oraz kwasu foliowego może być alternatywną metodą profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego w wybranych grupach pacjentów. Prowadzona suplementacja może skutecznie zmniejszyć poziom homocysteiny, a tym samym ograniczyć jej niekorzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy, co może być szczególnie istotne u pacjentów z cukrzycą.

### Podsumowanie

**W**zrost stężenia homocysteiny jest jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i nie bez powodu często aminokwas ten jest określany mianem „cholesterolu XXI wieku”. Prawidłowy poziom homocysteiny jest szczególnie istotny u pacjentów z cukrzycą, bowiem może mieć on również znaczenie w profilaktyce powikłań przewlekłej hiperglikemii. Mimo niejednoznacznych wyników wielkoskalowych badań klinicznych, stosowanie preparatów zawierających witaminę B<sub>12</sub> czy kwas foliowy może mieć szczególne znaczenie profilaktyczne w wybranych grupach pacjentów. Ograniczenie hiperhomocysteinemii, a tym samym poprawa funkcji śródbłonka naczy-

niowego może również pozwolić na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, a także redukcję dawek leków hipotensyjnych.

#### Piśmiennictwo:

- Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1-12.
- Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10)
- Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat*. 2007;21(2):118-23.
- Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L, Faught E. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res*. 2000;40(1):7-15.
- McCully KS: Chemical pathology of homocysteine. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39: 219–232.
- Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, Caldwell RW: Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 191–206
- Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH: Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11(suppl 1):S56–S64.
- Hossain GS, van Thienen JV, Werstuck GH, Zhou J, Sood SK, Dickhout JG, de Koning AB, Tang D, Wu D, Falk E, Poddar R, Jacobsen DW, Zhang K, Kaufman RJ, Austin RC: DAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* 2003; 278: 30317–30327.
- Jakubowski H: Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *J Nutr* 2006; 136(6 suppl):1741S–1749S.
- Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ Jr, Kohl B, Rao V, Kiesel W, Stern DM, Schmidt AM: Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001; 107: 675–683.
- Akalin A, Alatas O, Colak O: Relation of plasma homocysteine levels to atherosclerotic vascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 47–52.
- Undas A, Brozek J, Szczeklik A: Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94: 907–915.
- Morrish, N.J., i wsp., Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 2001; 44 Suppl 2: S14-21.
- Agulló-ortuño MT, Albaladejo MD, Parra S, et al. Plasmatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2002;326(1-2):105-12.
- Buyschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1816-22.
- Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat*. 2007;21(2):118-23.
- Green R, Allen LH, Björke-monsen AL, et al. Vitamin B deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.
- Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(2):143-50.
- Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(3):130-8.

**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.*

Piotr Andrzej Szoka

Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

e-mail: szoka.piotr@gmail.com

**Motto:** „Licz, co można policzyć, mierz, co można zmierzyć,  
a to, co nie jest mierzalne, uczyn mierzalnym” Galileo Galileusz (1564–1642)

## Ocena środowiskowych zagrożeń zdrowotnych - aktualizacja

### Environmental Health Risk Assessment – an Update

Krzysztof L. Krzystyniak

Profesor em., Université du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada

**Słowa kluczowe:** Ryzyko względne (RR), iloraz szans (OR), współczynnik zagrożenia (HR), margines narażenia (MOE), biomonitorowanie człowieka (HBM)

**Streszczenie:** Do przeważających problemów zdrowotnych w Unii Europejskiej, jak to wynika z wskaźników liczby lat pozostawania w niepełnosprawności (DALY), należą choroby nieinfekcyjne. Jakościowa i ilościowa ocena środowiskowych zagrożeń zdrowotnych jest możliwa dzięki wprowadzeniu odpowiednich narzędzi i precyzyjnych „jednostek zagrożenia”, do których należy ryzyko względne (RR), iloraz szans (OR) i współczynnik zagrożenia (HR). W celu monitorowania środowiskowego ryzyka raka przyjęto współczynnik narażenia (MOE). W bezpośrednim biomonitorowaniu człowieka (HBM) przyjęto równoważniki biomonitorowania (BEs) oraz graniczne wartości narażenia zawodowego (OELs) dla różnych ksenobiotyków. W tekście umieszczono międzynarodowe (ang.) nazwy, które mogą być pomocą, jako dodatkowe słowa-klucze, w wyszukiwaniu danych literaturowych.

**Key words:** relative risk (RR), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), margin of exposure (MOE), human biomonitoring (HBM)

**Summary:** Leading causes of health problems in European Union population are non-infectious diseases, as shown by the indices of disability-adjusted life years (DALY). Qualitative and quantitative assessment of environmental health risk is possible and adequate tools and precise “units of hazard” have been introduced such as relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR). Margin of exposure (MOE) was adopted for monitoring environmental risk of cancer. Establishing biomonitoring equivalents (BEs) for different environmental chemicals, in addition to occupational exposure limits (OELs), is the result of direct biomonitoring of human exposure to xenobiotics. International terms included in the text can be useful as additional key words for searching scientific information.

#### Skróty użyte w tekście

ADI (acceptable daily intake): dopuszczalne dzienne pobranie,

BEs (biomonitoring equivalents): równoważniki biomonitorowania,

BLV (biological limit values): graniczne wartości biologiczne,

DALY (disability-adjusted life years): liczba lat pozostawania w niepełnosprawności,

DNEL (derived no-effect level): pochodne poziomów nie powodujących zmian,

EBM (evidence-based medicine): medycyna oparta na dowodach,

EBP (evidence-based practice): praktyka oparta na dowodach,

EDCs (endocrine disruptor chemicals): endokrynomytyki, EFSA (European Food Safety Administration): Europejskie Władze Bezpieczeństwa Żywności,

FDA (Food and Drug Administration) – Administracja Żywności i Leków (USA),

HR (hazard ratio): współczynnik zagrożenia,

HBM (human biomonitoring): biomonitorowanie człowieka,

MOE (margin of exposure): margines narażenia,

OELs (occupational exposure limits): graniczne wartości narażenia zawodowego,

OR (odds ratio): współczynnik szans

POPs (persistent organic pollutants): trwale zalegające zanieczyszczenia organiczne,

RCT (randomized controlled trials): randomizowane badania kontrolowane,

REACH (Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals); Rejestracja, Ewaluacja i Autoryzacja Chemikaliów,

RR (relative risk): ryzyko względne,

SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits): Naukowy Komitet Granic Narażenia Zawodowego,

TTC (threshold of toxicological concern) – próg zagrożenia toksykologicznego, UF (uncertainty factor): współczynnik niepewności,

WHO (World Health Organisation) – Światowa Organizacja Zdrowia,

YLDs (Years lived with disability): liczba lat życia w niepełnosprawności, YLLs (years with life lost): utracone lata życia.

## Wprowadzenie

Zdrowie Europejczyków zagrożone jest głównie chorobami nieinfekcyjnymi (Ryc. 1). Wprowadzona w latach 90-tych ub. wieku przez WHO i Bank Światowy metodologia DALY (*disability-adjusted life years*) okazała się *de facto* parametrycznym pomiarem i zarazem regionalną oceną stanu zdrowotnego populacji. DALY łączy liczbę lat straconych z powodu przedwczesnej śmierci YLLs (*Years with Life Lost*) oraz czas życia w niepełnosprawności YLDs (*Years Lived with Disability*), będąc zarazem ilościową oceną obciążenia społeczeństw chorobami i zranieniami/wypadkami. Porównanie wartości DALY wskazuje na główne zagrożenia zdrowotne dla różnych regionów (kontynentów) (Ryc. 1). Europejskie wskaźniki DALY pokazują, że przy istotnym opanowaniu chorób infekcyjnych, głównymi problemami zdrowotnymi w skali społecznej są nieinfekcyjne choroby cywilizacyjne [1].

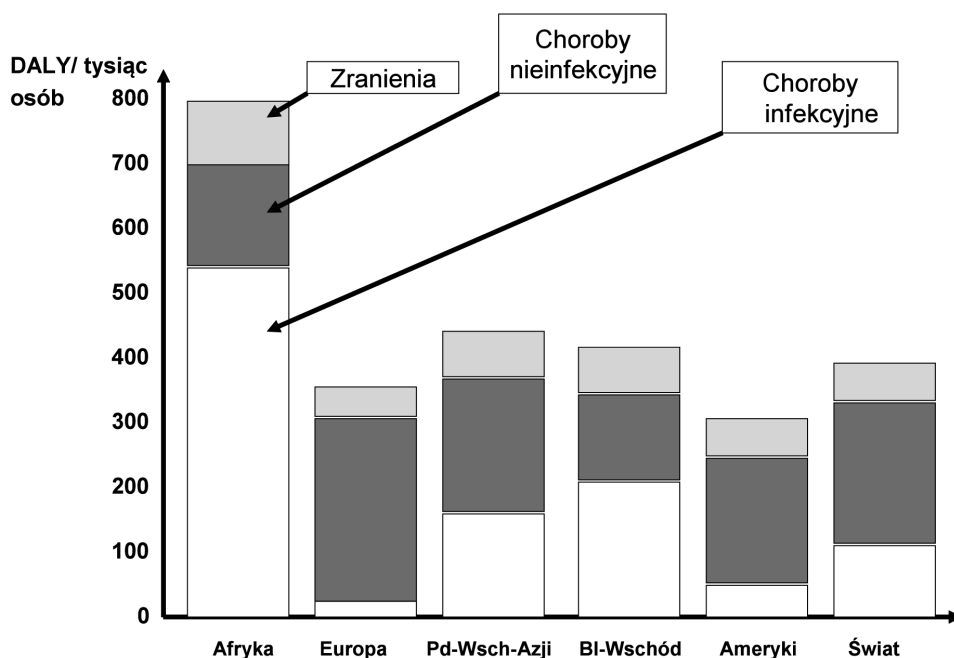
Oceną ryzyka zdrowotnego w naukach medyczno-biologicznych zajmuje się wiele dyscyplin – od epidemiologii, poprzez farmakologię, toksykologię, do nauk społecznych. Samo pojęcie ryzyka pochodzi od metafory (gr. *rhizikon* = skała/klif), trudnej do omięcia skały w podróży statkiem. Przeciwnością tego pojęcia jest bezpieczeństwo (łac. *salvus*), któ-

re można rozumieć jako praktyczną pewność, że w określonych okolicznościach nie będzie szkodliwych skutków z powodu ekspozycji na dany czynnik fizyczny, chemiczny, biologiczny.

## Historia

W latach 1999-2004 w Unii Europejskiej trwale zaadaptowano tzw. „graniczne wartości biologiczne” BLV (*biological limit values*) – jako wartości referencyjne - oraz określono potrzebę „biologicznego monitorowania” niekorzystnych skutków biologicznych (zdrowotnych) oddziaływania chemikaliów środowiskowych. Pierwszą wzmiankę dotyczącą BLV opublikowano już w 1974 r. Ustalono, że u pracownika narażonego zawodowo na różne chemikalia można zbadać ślady tych związków chemicznych lub ich metabolitów w moczu, krwi, ślinie, czy wydychanym powietrzu.

Istnieje jednak „szara strefa niepewności”. pomiędzy brakiem/ niskim poziomem szkodliwych czynników (zagrożeń), a ich występowaniem w relatywnie wysokich stężeniach/ ilościach, wywołujących negatywne skutki zdrowotne. Arbitralnie ustalany współczynnik niepewności UF (*uncertainty factor*) powinien być na tyle wysoki, by łączne działanie kilku naraz czynników nie przekroczyło progu szkodliwości. UF ustalony dla wielu dodatków do żywności lub



Rycina 1. Zróżnicowanie występowania zranień, chorób infekcyjnych i chorób nieinfekcyjnych w populacjach różnych regionów świata, liczonej liczbą lat pozostawiania w niepełnosprawności DALY (*disability-adjusted life years*) [1].

zanieczyszczeń chemicznych wynosi zazwyczaj 100, tzn. ich stężenie w żywności powinno być co najmniej 100-krotnie niższe od dawki, która może spowodować szkodliwy efekt biologiczny. Dla substancji o potencjale genotoksycznym i kancerogennym, margines narażenia MOE (*margin of exposure*) powinien być znacznie wyższy i został arbitralnie ustalony na poziomie 10 tys. przez Europejskie Władze Bezpieczeństwa Żywności EFSA (*European Food Safety Administration*).

Od przełomu wieku XIX i XX do chwili obecnej obserwuje się wzrost stopnia sformalizowania metodologii badawczej stosowanej w medycynie. Stało się to możliwe dzięki rozwojowi techniki (aparatura diagnostyczna, laboratoryjna) oraz naukowych podstaw opisu procesów biologicznych, z wykorzystaniem biomatematyki, biometrii, biostatystyki. Nowe metody i narzędzia badawcze pozwoliły zweryfikować i odrzucić m. in. hipotezę „pecha nowotworowego”, czy też teorii „jednego uderzenia” – wywołania raka już pojedynczą cząsteczką substancji chemicznej o potencjale genotoksycznym i kancerogennym. Tym samym nieaktualna okazała się wprowadzona w 1958 r. w USA słynna „poprawka James’a Delaney’a”, która zakładała zero tolerancji dla obecności substancji kancerogennych w żywności: „*Sekretarz FDA nie może wydać zgody na używanie żywności zawierającej substancję chemiczną, co do której istnieją dowody na wywoływanie raka u człowieka lub u zwierząt laboratoryjnych.*” Poprawka kongresmena Delaney’a teoretycznie obowiązuje w USA do dziś, pozostając w sprzeczności z wprowadzonymi stężeniami granicznymi TTC (*threshold of toxicological concern*) dla kancerogenów niegenotoksycznych oraz z wyznaczaniem bezpiecznego progu dla kancerogenów genotoksycznych. Dokonał się istotny postęp w ocenie przyczyn kancerogenezy, w odpowiedzi na narastające od pierwszej połowy XX wieku w krajach Zachodu obawy przed zachorowaniem na raka.

Wprowadzona przez WHO już w 1959 r. jednostka dopuszczalnego dziennego pobrania ADI (*acceptable daily intake*), jakkolwiek bardzo użyteczna do dzisiaj, okazała się niewystarczająca w ocenie oddziaływania i ryzyka zdrowotnego różnych rodzajów ksenobiotyków, m. in. kancerogenów genotoksycznych, endokrynomimetyków EDCs (*endocrine disruptor chemicals*), chemicznych induktorów otyłości (*obesogens*) i innych. Natomiast ściśle przestrzeganie ADI jest podstawą kontroli progowych stężeń w żywności tzw. trwale zalegających zanieczyszczeń organicznych POPs (*persistent organic pollutants*), dla których okres połowicznego trwania w organizmie człowieka jest liczony

w latach. Nie rezygnując z dotychczasowych (pośrednich) pomiarów zanieczyszczeń chemicznych w żywności, wodzie i powietrzu, od lat 80-tych ub. wieku stopniowo wprowadzono bardziej obiektywne, i daleko bardziej precyzyjne biomonitorowanie człowieka HBM (*human biomonitoring*), tzn. pomiary zawartości ksenobiotyków bezpośrednio w płynach ustrojowych człowieka [2, 3].

## Współczesność

Najświeższym etapem ewolucji poznania naukowego w medycynie jest wprowadzona w latach 1980-tych medycyna oparta na dowodach EBM (*evidence-based medicine*), wykorzystująca randomizowane badania kontrolowane RCT (*randomized controlled trials*). Według tej koncepcji, podstawą poznania naukowego w medycynie jest prawidłowo metodologicznie zrealizowany eksperyment, właściwie dobrana metoda matematycznego opisu wyniku eksperymentu oraz umiejętna interpretacja biologiczna analizy matematycznej. Rozwój medycyny EBM oraz praktyki opartej na dowodach EBP (*evidence-based practice*) zwiększył wykorzystanie pomiaru w praktyce klinicznej.

## Ryzyka zdrowotne

Ryzyko zdrowotne jest różnie definiowane: może to być oczekiwana lub rzeczywista częstość występowania (prawdopodobieństwo) określonego efektu biologicznego w warunkach narażenia na czynnik biologiczny, chemiczny, lub inny, stanowiący zagrożenie dla zdrowia człowieka [4].

Rozróżniane są kategorie ryzyka poniesienia szkód fizycznych (trwały lub przemijający uszczerbek na zdrowiu) lub krzywd psychicznych (emocjonalnych).

Rozpatrywane jest ryzyko powstania „strat” społecznych (różne rodzaje dyskryminacji, ostracyzmu, stygmatyzacji), prowadzące do zmiany samopoczucia, depresji.

Istnieje stresogenne ryzyko pogwałcenia prywatności (ujawnienie danych osobowych, życia rodzinnego, intymnego).

Może wreszcie wystąpić stresogenne ryzyko strat materialnych i/lub prawnych (np. prowadzących od postępowania karnego).

Ściśle „zdrowotna” definicja WHO kładzie nacisk na „*prawdopodobieństwo wystąpienia szkodliwych*

skutków w organizmie, układzie lub (sub)populacji, w szczególnych warunkach wywołanych ekspozycją na związek chemiczny” [5]. Pojęcie ryzyka zdrowotnego obejmuje szereg definicji szczegółowych:

- **ryzyko bezwzględne** (*absolute risk*): częstość występowania szkodliwego efektu zdrowotnego w populacji, będąca wynikiem ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe;
- **ryzyko nieznaczące** (*negligible risk*): znikome prawdopodobieństwo wystąpienia szkodliwych skutków zdrowotnych;
- **ryzyko akceptowane** (*accepted risk*): prawdopodobieństwo wystąpienia choroby/ uszkodzenia ciała akceptowane przez jednostkę (pacjenta);
- **ryzyko dodane** (*added risk*): różnica między ryzykiem bezwzględnym a ryzykiem wynikającym ze spontanicznych zjawisk chorobowych w populacji;
- **ryzyko dopuszczalne** (*acceptable risk*): prawdopodobieństwo wystąpienia choroby lub innych zaburzeń zdrowotnych wskutek narażenia na szkodliwy czynnik środowiskowy, jakie może być akceptowane przez człowieka/populację;
- **ryzyko nieuzasadnione** (*unacceptable risk*) „dla zdrowia ludzkiego i środowiska”, termin przyjęty w legislacji europejskiej REACH (*Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals*); Rejestracja, Ewaluacja/ocena, i Autoryzacja Chemikaliów (EC 2006), dla związku chemicznego nowoprowadzanego na rynek/do środowiska.
- **ryzyko przypisane** (*attributable risk*): wszystkie

przypadki choroby w populacji związane przyczynowo z działaniem danego czynnika;

- **ryzyko związane z narażeniem przez całe życie** (*life-time exposure risk*): prawdopodobieństwo występowania szkodliwego efektu zdrowotnego u osoby z danej populacji, narażonej na określony szkodliwy czynnik, przez okres równy średniej wartości oczekiwanej długości życia tej populacji [4].

Ilościowa ocena środowiskowego ryzyka zdrowotnego, zwłaszcza w tym ostatnim przypadku (narażenie przez całe życie), stanowi dziś podstawę oceny zagrożeń zdrowotnych wobec wzrastającej chemizacji życia codziennego, przy czym wyrażenie ilościowe tego ryzyka należy do najtrudniejszych wyzwań współczesnej toksykologii człowieka. Ocena niektórych z wymienionych tutaj odmian ryzyka może być stosunkowo prosta: w przypadku ryzyka bezwzględnego obliczenia dotyczą liczby osób, które doświadczyły jakiejś przypadłości/ uszczerbku zdrowotnego, w stosunku do całkowitej liczby osób, które zostały poddane działaniu danego czynnika, np. leku. Wartość ryzyka bezwzględnego wyrażana jest w procentach, w przeliczeniu na 1000 osób w populacji, która doświadczała wpływu analizowanego czynnika. Warto zaczerpnąć z literatury przykład takich obliczeń [6]: przyjmijmy, że 40 pacjentów otrzymało antydepresant wenlafaksynę, w wyniku czego u 8 pacjentów wystąpiła dysfunkcja seksualna. Zatem ryzyko bezwzględne dysfunkcji seksualnej w farma-

Tabela 1. Ryzyko bezwzględne (*absolute risk*) zgonów wśród uczestników badań biomedycznych oraz, porównawczo, ryzyko zgonów wśród pełnoetatowych pracowników różnych sektorów (dane USA) [wg 7]

Rodzaj badania	Zgony na 100 000 uczestników na rok
Cewnikowanie serca	110
Bronchoskopia/biopsja	60
Dawca nerki	30–40
Kolonoskopia	20
Endoskopia (wziernikowanie)	8
Udział w badaniach farmakokinetycznych	1
Elektrokardiogram	do pominięcia
Pobranie krwi	do pominięcia
Rodzaj pracy	Zgony na 100 000 pracowników na rok
Strażacy	109
Drwale	89
Piloci, personel latający	70
Hutnicy	46
Pracownicy służby zdrowia	0,9
Pracownicy sektora bankowego	0,5
Pracownicy bibliotek	0,3

koterapii wenlafaksyny wyniosło: 8/40, czyli 20%. W grupie placebo ryzyko bezwzględne wyniosło 3/36, czyli 8,3% [6]. W przypadkach ryzyka bezwzględnego o bardzo małych wartościach, dane epidemiologiczne są wyrażane na 100 tys. osób na rok, jak np. w analizie porównawczej ryzyka zgonów wśród uczestników badań biomedycznych pracowników niebezpiecznych zawodów (Tabela 1) [7].

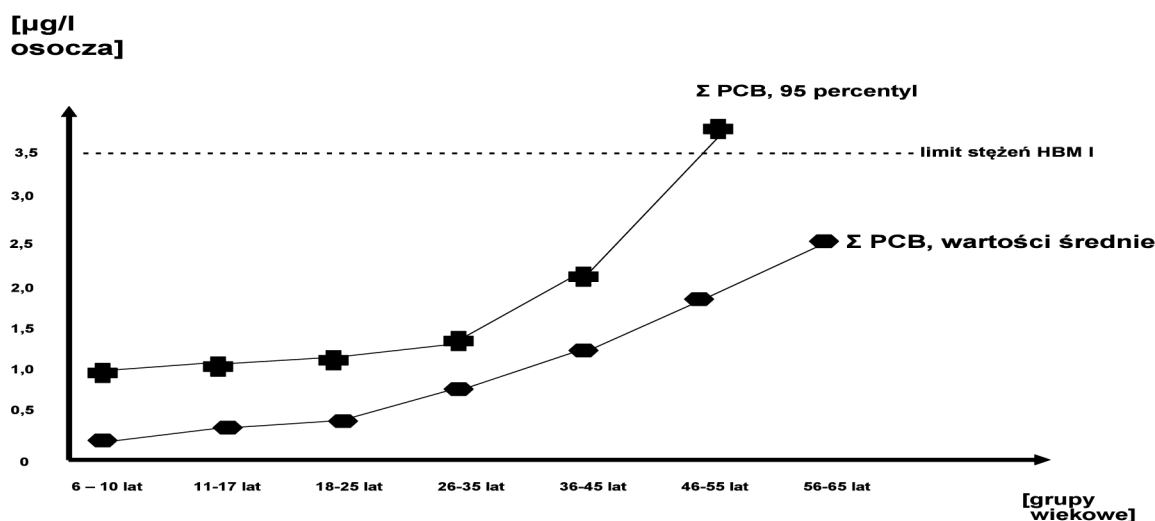
W naukach medycznych przyjęło się wyrażanie ryzyka zdrowotnego (zagrożenia zdrowia) za pomocą kilku tzw. współczynników ryzyka:

- ryzyko względne RR (*relative risk*) lub stosunek ryzyka (*risk ratio*),
- stosunek szans OR (*odds ratio*),
- współczynnik zagrożenia/hazardu HR (*hazard ratio*).

Dane te, chociaż dotyczą zasadniczo tego samego, tzn. ryzyka zdrowotnego, różnią się sposobem obliczeń i znaczeniem uzyskanej wartości. Dla uzyskania pewności, co do poprawności uzyskanych wniosków, zwłaszcza w badaniach kohortowych, istnieje możliwość konwersji współczynnika OR do RR [8]. Ryzyko jest indywidualną cechą związaną ze stylem życia lub narażeniem środowiskowym, lub jako cecha wrodzona albo odziedziczona, która w świetle dowodów epidemiologicznych jest związana ze stanem zdrowotnym uzasadniającym postępowanie zapobiegawcze. Wartości współczynników ryzyka są związane ze stanem zdrowotnym populacji i mogą być zastosowane do oceny zagrożenia dla osoby/pacjenta:

- - **ryzyko względne RR** (*relative risk*) lub **stosunek ryzyka** (*risk ratio*) określa (mierzy) związek przyczynowo-skutkowy. RR definiuje się jako iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia danego skutku w grupie eksperymentalnej, w której zastosowano określoną interwencję (terapię, lek), i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.
- - **iloraz szans OR** (*odds ratio*) definiuje się jako stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie. W badaniach analitycznych, szczególnie w badaniach kliniczno-kontrolnych, OR jest miarą (ilorazem) szans narażenia (np. choroba/ zdrowie).

Różnicę pomiędzy OR i RR można wytłumaczyć następująco: współczynnik OR jest proporcją dwóch szans (możliwości, np. korzyści), podczas gdy współczynnik RR jest proporcją dwóch prawdopodobieństw. Mimo tych różnic, w praktyce obie te wartości często są stosowane zamiennie. Zdaniem niektórych autorów taka aproksymacja może niekiedy prowadzić do błędnych wniosków [8, 9]. Często też synonimem ryzyka względnego jest **współczynnik zagrożenia/hazardu HR** (*hazard ratio*), gdyż pod względem interpretacyjnym jest to pojęcie analogiczne do RR: ściślej mówiąc, ryzyko względne jest stosunkiem wskaźników zagrożenia. Współczynnik HR, inaczej zagrożenie względne, pozwala na oszacowanie efektu interwencji klinicznej prowadzonej zgodnie z zasadami EBM.



Rycina 2. Stężenia polichlorowanych bifenyli (PCB) w krwi mieszkańców Północnej Nadrenii, Westfalii, Hesse, w różnych grupach wiekowych [11].

*Przykład: ocena skażenia chemikaliami*

Ocena skażenia chemikaliami organizmu człowieka opiera się na dwóch rodzajach „jednostek”: wartościach orientacyjnych (*quidance values*) lub wartościach referencyjnych (*reference values*), do których wymiennie należą równoważniki biomonitorowania BEs (*biomonitoring equivalents*) lub wartości biomonitorowania człowieka HBM (*human biomonitoring; HBM values*), podzielone na HBM I („jednostki braku ryzyka”) oraz HBM II (stanowiących już zagrożenie zdrowotne) [3, 10]. Znany przykładem związanej z wiekiem akumulacji trwale zalegających zanieczyszczeń organicznych POPs u człowieka są wzrastające stężenia polichlorowanych bifenyli PCB (*polychlorinated biphenyls*) w krwi (Ryc. 2).

Z danych niemieckich, zebranych w latach 2010–2014 (Północna Nadrenia, Westfalia, Hesse), można stwierdzić, że stężenia PCB w krwi niektórych osób starszych (95 percentyl) niebezpiecznie zbliżają się i przekraczają granicę ustalonej „bezpiecznej” wartości HBM I, tzn. niskich stężeń, nie powodujących szkodliwych skutków zdrowotnych. Stężenia PCB powyżej granicy HBM I należą już do niebezpiecznego zakresu stężeń HBM II dla tych chemikaliów [11]. W zakresie stężeń HBM II należy liczyć się ze szkodliwymi skutkami zdrowotnymi w niektórych grupach, np. u osób starszych, z współwystępującymi przewlekłymi chorobami. Wykrycie wysokich stężeń HBM II danych ksenobiotyków w populacji stanowi alert dla regionu, w którym należy dążyć do zmniejszenia skażenia środowiskowego tymi substancjami. Ogólnie BEs dostarczają zbiorczych danych, dla sumy różnych źródeł ekspozycji (droga pokarmowa, płucna, absorpcja skórna), reprezentatywnych dla danej populacji w danym regionie, lecz bez identyfikacji samych źródeł skażenia chemicznego. Warto zaznaczyć, że warunki środowiskowego narażenia na chemikalia są zmienne, zatem przyjęte wartości referencyjne wymagają stałego monitorowania oraz aktualizacji. Są to procedury czasochłonne i kosztowne. Ogólnie za wartości referencyjne przyjęto górny margines aktualnego podstawowego skażenia populacji dla danego związku/zanieczyszczenia chemicznego. Oznacza to, że przyjęte wartości referencyjne opierają się na staty-

stycznym opisie podstawowego poziomu skażenia (ekspozycji) danej populacji w określonym czasie.

Na podstawie europejskiej legislacji REACH wprowadzono pojęcie „bezpiecznych jednostek skażenia chemicznego” DNELs (*Derived No-Effect Level*), zdefiniowanych jako „najwyższe dopuszczalne poziomy narażenia ludzi na daną substancję”, DNELs, czyli pochodne poziomów nie powodujących zmian, określają „bezpieczne” bądź „nieszkodliwe” stężenie substancji chemicznej w ciele człowieka, powyżej którego organizm nie powinien być narażony.

W 2000 r. Unia Europejska opublikowała listę granicznych wartości narażenia zawodowego OELs (*occupational exposure limits*). W ustalaniu wartości OELs przyjęto istnienie zależności skutków zdrowotnych od stężenia chemikaliów oraz czasu ekspozycji pracownika (8 godz/ dziennie lub 40 godz/ tydzień x 45 lat pracy). Ustalaniem dopuszczalnych stężeń/ dawek zanieczyszczeń w miejscu pracy OELs w Unii Europejskiej (od 1995 r.) zajmuje się komitet naukowy SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*), który w 2007 r. opublikował m. in. listę mutagenów i kancerogenów.

## Podsumowanie

Ryzyko jest miarą zagrożenia. Analiza ryzyka pozwala na określenie poziomu ryzyka w sposób ilościowy i jakościowy, dzięki czemu mogą zostać wprowadzone działania zapobiegawcze lub wręcz eliminujące dane ryzyko. W praktyce życia codziennego każdy człowiek w swoich działaniach stara się zminimalizować własne ryzyko i zwiększać korzyści, o ile takie działanie nie jest sprzeczne z wymogami prawa, własnym sumieniem i zasadami.

Ryzyko jest proporcjonalne do prawdopodobieństwa wystąpienia negatywnego zjawiska, czy zdarzenia.

Ryzyko często bywa określone jako iloczyn zagrożenia i skutku.

Zarządzanie ryzykiem może sprowadzać się do dwóch obszarów: zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia niechcianego zdarzenia oraz zminimalizowania skutków jego wystąpienia. Dotyczy to jak najbardziej zdrowia środowiskowego człowieka.

## Piśmiennictwo

1. Gao T., Wang X.C., et al. 2015. Disability adjusted life year (DALY): A useful tool for quantitative assessment of environmental pollution. *Sci Total Environ.* 511: 268-287.
2. Krzystniak K.L., Obiedziński M.W., et al. 2016. Biomonitorowanie człowieka: nowy kierunek monitorowania ekspozycji człowieka na chemikalia środowiskowe. *Almanach* 11: 64-70.
3. Krzystniak K.L., Obiedziński M.W., et al. 2017. Biomonitorowanie człowieka w profilaktyce zatruc środowiskowych. *Wyd. Medyk, Warszawa*, 185 str.
4. Jakubowski M., Starek A., et al. 1994. Słownik terminów stosowanych w toksykologii. *Wyd. Secesja, Kraków*, 115 str.
5. World Health Organization, 2004. International Program on Chemical Safety.
6. Andrade C. 2015. Understanding relative risk, odds ratio and related terms: As simple as it can get. *J Clin Psychiatry* 76: e857-e861.
7. Resnik DB. 2012. Limits on risks for health volunteers in biomedical research. *Theor Med Bioeth.* 33: 137-149.
8. Wang Z. 2013. Converting odds ratio to relative risk in cohort studies with partial data
9. Sheldrick RC., Chung P.J., et al. 2017. Math matters: How misinterpretation of odds ratios and risk ratios may influence conclusions. *Acad Pediatr.* 17: 1-4.
10. Bevan R., Angerer J., et al. 2012. Framework for the development and application of environmental biological monitoring guidance values. *Regulatory Toxicol Pharmacol.* 63: 453-460.
11. Schettgen T., Alt A., et al. 2015. Current data on the background burden to the persistent organochlorine pollutants HCB, p,p-DDE as well as PCB 138, PCB 153 and PCB 180 in plasma of the general population in Germany. *Int J Hygiene Environ Health* 2018: 380-385.

**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.*

*prof. K. L. Krzystniak*

*Université du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada*

*e-mail: e-mail: ball@medyk.com.pl*