

Vol.12 NR2 2017
ISSN: 1896-3102



punktacja MNiSW

Redaktor naczelny

Grzegorz Cessak

Zastępca redaktora naczelnego

Rzecznik Urzędu

Wojciech Łuszczyna
rzecznik@urpl.gov.pl

Sekretarz Redakcji

Katarzyna Krzywiec
alm.kk@urpl.gov.pl

Redaktor techniczny

Oleg Burdzenia
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 Stańczyk

Prenumerata

Aby zamówić prenumeratę **Almanachu** na rok 2017 należy wypełnić formularz zamówienia zamieszczony na stronie internetowej Urzędu (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:

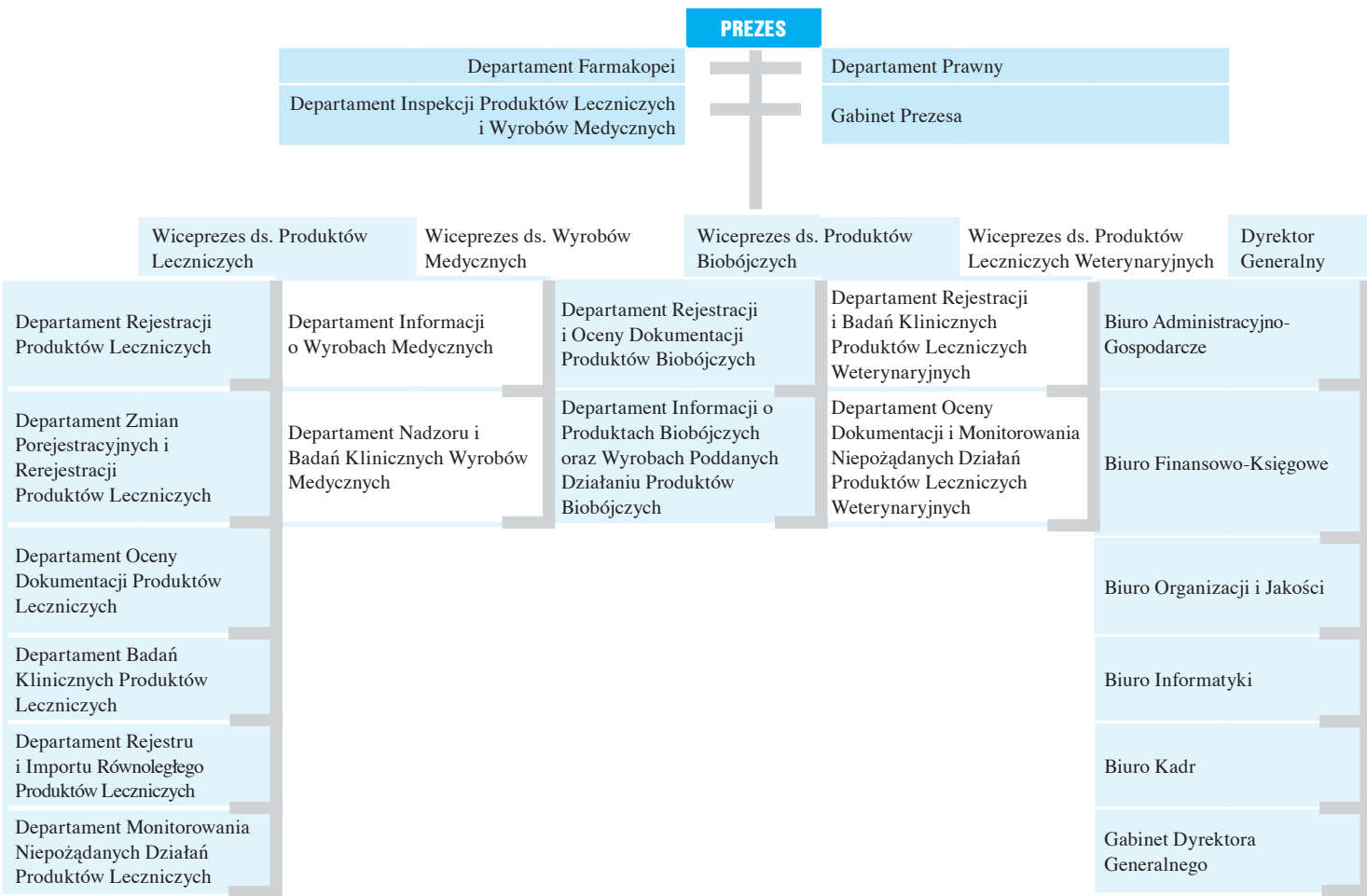
na adres mailowy: alm.prenumerata@urpl.gov.pl
lub prosimy o kontakt PTFarm: +48 22 8317963

Adres redakcji

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
alm.redakcja@urpl.gov.pl
+48 22 4921131

- 3 **Od Prezesa**
Grzegorz Cessak
- 5 **Relata refero**
Wojciech Łuszczyna
- 6 **Komunikaty Urzędu**
- 16 **Aktualności**
- 20-48 **Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych nr 2/2017 (12)**
- 20 **Wprowadzenie**
Grzegorz Cessak
- 21 **Monitorowanie spontaniczne - wybrane zgłoszenia niepożądanych działań leków z 2016 r.**
Agata Maciejczyk
- 29 **Zasadność i bezpieczeństwo suplementacji witaminą B6. Przegląd wybranych danych**
Mirostaw Gospodarczyk
- 32 **Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii**
Julita Włosowska
- 45 **Informacja dotycząca zalecenia wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych dla produktów leczniczych zawierających wankomycynę**
Izabela Domalewska-Pawluczuk
- 48 **Zgłaszanie niepożądanych działań leków**
- 49 **Losy leków w środowisku - cz. 5. Leki onkologiczne**
Małgorzata Staninska
- 55 **Immunocytokiny: nowe kierunki w leczeniu nowotworów i wygaszaniu stanów zapalnych**
Krzysztof L. Krzystyniak
- 60 **Aktualne wytyczne europejskie dotyczące zwalczania antybiotykooporności w medycynie weterynaryjnej (cz. 2)**
Krzysztof Podhorec, Kinga Gołębiowska
- 72 **Rejestracja produktów biobójczych w Polsce**
Barbara Jaworska-Łuczak, Elżbieta Buchmiej, Renata Kamińska, Aneta Skaskiewicz

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



Produkty biobójcze „biocydy”

Grzegorz Cessak

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

Nasz Urząd składa się z czterech pionów merytorycznych: Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych, Produktów Biobójczych i Produktów Leczniczych Weterynaryjnych.

Przypominam naszym Czytelnikom tę strukturę, z prostego względu: Urząd jest przede wszystkim kojarzony z rejestracją produktów leczniczych, ze względu na jego wielkość (nieco ponad połowa ogółu pracowników) i fakt, że każdy obywatel naszego kraju ma kontakt z produktami leczniczymi, które zresztą obecne są szeroko w mediach, reklamach i codzienności każdego z nas.

Produkty biobójcze (często nazywane biocydami) niemal równie powszechnie towarzyszą naszemu życiu, ale świadomość tego faktu w porównaniu z lekami jest nieporównywalnie mniejsza. Dlatego też postanowiłem w wielkim skrócie przybliżyć działalność tego mało widocznego na zewnątrz elementowi naszej działalności.

W obrocie i stosowaniu na rynku w Polsce mogą znajdować się jedynie produkty biobójcze, na które zostało wydane odpowiednie pozwolenie. Jednocześnie, nie wszystkie produkty spełniające definicję produktu biobójczego mogą zostać zarejestrowane jako biobójcze. Jedynie produkty spełniające określone kryteria mogą być udostępniane na rynku jako produkty biobójcze. Zadania związane z dopuszczeniem produktu biobójczego do obrotu wykonywane są w Pionie Produktów Biobójczych, w skład którego wchodzi dwa Departamenty: Departament Rejestracji i Oceny Dokumentacji Produktów Biobójczych oraz Departamentu Informacji o Produktach Biobójczych i Wyrobach Poddanych Działaniu Produktu Biobójczego.

Za zadania, których efektem końcowym jest wydanie decyzji pozytywnej bądź negatywnej odnośnie



dopuszczenia danego produktu do obrotu, odpowiedzialny jest Departament Rejestracji i Oceny Dokumentacji Produktów Biobójczych. W tym Departamencie prowadzone są postępowania rejestracyjne zgodnie z procedurą narodową oraz procedurami zharmonizowanych dla wszystkich Państw Członkowskich Unii Europejskiej. W ramach tych procedur odbywa się ocena naukowa dokumentacji rejestracyjnej danego produktu, w celu określenia czy jest on w deklarowanym zakresie stosowania skuteczny. Ocena ta obejmuje również określenie,

czy dany produkt jest bezpieczny dla zdrowia człowieka i dla środowiska, co pozwala zagwarantować, że na rynku polskim są w obrocie tylko bezpieczne i skuteczne produkty.

Do zadań Departamentu Informacji o Produktach Biobójczych należy natomiast udzielanie szeroko rozumianego doradztwa, w tym o charakterze naukowym, dla wnioskodawców i innych stron zainteresowanych w zakresie tematyki produktów biobójczych. Doradztwo to dotyczy min. przygotowania dossier rejestracyjnego, wyboru i przebiegu procedur rejestracyjnych. W ramach doradztwa przygotowywane są także opinie dotyczące prawidłowej klasyfikacji danego produktu tzn. przyporządkowania do odpowiedniej grupy produktów biobójczych lub do wyrobów poddanych działaniu produktu biobójczego czy też do zupełnie innej kategorii produktów – dotyczy to tzw. produktów z pogranicza.

Kwestia prawidłowego zaklasyfikowania danego produktu ma podstawowe znaczenie dla zapewnienia jego właściwego funkcjonowania na rynku, w zgodzie z obowiązującymi przepisami prawnymi.

Aktualnie w Pionie trwają prace nad nowelizacją ustawy o produktach biobójczych, które zapewnią

poszerzenie kompetencji organów kontrolnych w zakresie nadzoru rynku, o czym szerzej traktuje artykuł zamykający bieżący numer.

Myślę, że udało mi się, chociaż może w niewielkim stopniu, wydobyć z półcienia ten jakże ważny dla zdrowia i bezpieczeństwa fragment pracy Urzędu Rejestracji.

Prezes Urzędu



Grzegorz Cessak

Relata refero

Wojciech Łuszczyna

Zastępca redaktora naczelnego

Rzecznik Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Bieżący numer jest wyjątkowo obszerny tematycznie. Oczywiście zachęcam do przeczytania całości; moje omówienie zacznę jednak od działu największego, jakim jest **Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych nr 2/2017 (BBPL)**. Materiał **Monitorowanie spontaniczne - wybrane zgłoszenia niepożądanych działań leków z 2016 r.** omawia najliczniejsze i najciekawsze przypadki ndl zgłoszone spontanicznie.

Kolejny artykuł - **Zasadność i bezpieczeństwo suplementacji witaminą B6. Przegląd wybranych danych** - jest przedstawieniem rzadko opisywanego zjawiska, jakim jest nadużywanie witaminy B6, która dodawana jest do wielu preparatów – często bez koniecznego uzasadnienia i w wyższych dawkach, niż przewiduje RDC.

W artykule **Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii** 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 kwietnia do czerwca 2017 r.

Informacja dotycząca zalecenia wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych dla produktów leczniczych zawierających wankomycynę przedstawia, w związku z trwającym przeglądem bezpieczeństwa dotyczącym produktów leczniczych zawierających wankomycynę, zalecenie wprowadzenia zmian do druków informacyjnych w celu dalszego odpowiedniego stosowania leku w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych bakteriami Gram(+).

Kolejna, piąta część artykułu **Losy leków w środowisku** prezentuje **Leki onkologiczne**. Leki te, ich metabolity i produkty transformacji pojawiły się jako nowe zanieczyszczenie wody. Obecność tych substancji w środowisku budzi obawy, szczególnie dlatego, że mogą wywoływać niepożądane efekty w środowisku i zdrowiu człowieka.

Poza BBPL znalazły się artykuły, które przedstawiam poniżej.

Immunocytokiny: nowe kierunki w leczeniu nowotworów i wygaszaniu stanów zapalnych. Leki te, jako biofarmaceutyki zostały zaprojektowane w celu uzyskania wybiórczego (miejscowego) działania egzogennie podanej cytokiny w organizmie człowieka. Głównym celem terapeutycznym immunocytokin jest aktywacja odpowiedzi immunologicznej w terapiach przeciwnowotworowych.

Aktualne wytyczne europejskie dotyczące zwalczania antybiotykooporności w medycynie weterynaryjnej (cz. 2) – to artykuł będący kontynuacją materiału zamieszczonego w poprzednim numerze; zawiera wiadomości dotyczące nie tylko osób zajmujących się profesjonalnie weterynarią – moim zdaniem, stanowi on swoistą całość z omówionym powyżej artykułem „Losy leków w środowisku”.

Bieżący numer zamyka artykuł **Rejestracja produktów biobójczych w Polsce**, który został obszernie skomentowany przez Prezesa Urzędu w artykule wstępnym.

Na podstawie tego i poprzednich numerów „Almanachu” zauważyli Państwo zapewne, że chyba najczęściej padającym słowem jest „bezpieczeństwo”. No cóż, jak mawia stareńkie powiedzenie: *Bezpieczeństwo kosztuje najwięcej...*

Informacja

z dnia 14 kwietnia 2017 r.

w sprawie aktualizacji informacji z dnia 16 marca 2017 r. dotyczącej oceny środków gadolinowych stosowanych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

W następstwie zaleceń wydanych przez Komitet PRAC w marcu 2017 r., część posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, których dotyczyła procedura arbitrażowa, zwróciła się z prośbą o ponowną analizę danych. Komitet PRAC po uzyskaniu informacji leżących u podstaw tych wniosków rozpocznie ponowną ocenę, której planowany termin zakończenia to lipiec 2017 r.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee - PRAC) Europejskiej Agencji Leków zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla czterech gadolinowych środków kontrastowych o liniowej budowie z uwagi na dowody potwierdzające, że niewielkie ilości zawartego w nich gadolinu odkładają się w mózgu.

Środki o których mowa to iniekcje dożylnie kwasu gadobenowego, gadodiamidu, kwasu gadopentetowego i gadowersetamidu, podawane pacjentom w celu wzmacniania obrazu uzyskiwanego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Ostateczne zalecenia PRAC zostaną przekazane Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w celu uzyskania opinii. Dalsze szczegóły zostaną opublikowane w momencie uzyskania stanowiska CHMP.

Informacja z dnia 14.04.2017 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa leku Uptravi

Informacja

z dnia 14 kwietnia 2017 r.

w sprawie oceny bezpieczeństwa leku Uptravi

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła ocenę produktu leczniczego Uptravi (selexipag), którą zapoczątkowano z powodu zgonów pięciu pacjentów we Francji. EMA potwierdza, że lek może być w dalszym ciągu stosowany zarówno przez pacjentów już poddawanych terapii jak i rozpoczynających leczenie, jednak postępowanie lecznicze musi odbywać się zgodnie z danymi zawartymi w drukach informacyjnych. W wyniku przeprowadzonej oceny, nie uznaje się za konieczne wprowadzanie zmian do danych zawartych w informacji o leku.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) stwierdził, że dane poddane analizie nie sugerują wzrostu śmiertelności związanej ze stosowaniem produktu leczni-

czego Uptravi, a współczynnik umieralności wśród pacjentów przyjmujących lek Uptravi jest porównywalny z danymi dotyczącymi innych leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Uznano, że na tym etapie nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań regulacyjnych w stosunku do produktu leczniczego Uptravi. Bezpieczeństwo leku będzie w dalszym ciągu monitorowane, a dane otrzymane w wyniku prowadzonych lub planowanych badań zostaną poddane starannej ocenie, w miarę ich dostępności.

Informacja z dnia 10.05.2017 r. w sprawie uzupełnień do bazy EDQM Standard Terms i wydawnictwa ALMANACH (numer specjalny z lipca 2007)

Informacja

z dnia 10 maja 2017 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 i łączonych terminów standardowych, wprowadzoną do elektronicznej bazy EDQM *Standard Terms* w maju 2017 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. i z dnia 13 grudnia 2016 r.).

I. Terminy standardowe postaci leku

Concentrate for concentrate for oral spray, suspension (Vet.) – Koncentrat do koncentratu do sporządzania aerozolu doustnego, zawiesiny (Wet.)

Emulsion for suspension for injection – Emulsja do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Lyophilisate for oral spray, suspension (Vet.) – Liofilizat do sporządzania aerozolu doustnego, zawiesiny (Wet.)

Nasal spray, lyophilisate for suspension (Vet.) – Aerozol do nosa, liofilizat do sporządzania zawiesiny (Wet.)

Oculonasal suspension (Vet.) – Zawiesina na oczy i nozdrza (Wet.)

Oral spray, suspension (Vet.) – Aerozol doustny, zawiesina (Wet.)

V. Łączone terminy standardowe

Concentrate and solvent for concentrate for oral spray, suspension (Vet.) – Koncentrat i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania aerozolu doustnego, zawiesiny (Wet.)

Emulsion and lyophilisate for suspension for injection (Vet.) – Emulsja i liofilizat do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (Wet.)

Emulsion for infusion in administration system – Emulsja do infuzji w zestawie do podawania

Granules in single-dose container – Granulat w pojemniku jednodawkowym

Lyophilisate and solvent for oculonasal suspension (Vet.) – Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny na oczy i nozdrza (Wet.)

Lyophilisate and solvent for oral suspension (Vet.) – Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej (Wet.)

Nasal spray, lyophilisate and solvent for suspension (Vet.) – Aerozol do nosa, liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny (Wet.)

Syrup in sachet – Syrop w saszetce.

Informacja

z dnia 31 maja 2017 r.

w sprawie zalecenia wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych antybiotyku - wankomycyny

Europejska Agencja Leków (The European Medicines Agency, EMA) zaleciła wprowadzenie zmian do druków informacyjnych antybiotyku wankomycyny, w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania leku w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi.

Wankomycyna jest stosowana od lat 50-tych dwudziestego wieku i do dnia dzisiejszego stanowi ważną opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkich zakażeń.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dokonał analizy dostępnych danych dotyczących leków zawierających wankomycynę podawanych we wlewie za pomocą kroplówki i iniekcji oraz przyjmowanych doustnie jako część strategii dotyczącej aktualizacji informacji o od dawna stosowanych produktach antybakteryjnych w kontekście zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Komitet CHMP uznał, że wankomycynę w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez niektóre bakterie, w tym MRSA (gronkowiec złocisty *odporny na metycylinę*) u pacjentów w każdym wieku można nadal podawać drogą infuzji. Wankomycyna może służyć również do zapobiegania bakteryjnemu zapaleniu wsierdza (infekcja w sercu) u pacjentów poddawanych operacji oraz w celu leczenia zakażeń u pacjentów poddawanych zabiegowi nazywanemu dializą otrzewnową. Podawanie doustne leku należy ograni-

czyć do leczenia zakażeń *Clostridium difficile* (CDI). Ponieważ dostępne dane nie uzasadniają w sposób przekonujący stosowania wankomycyny w leczeniu gronkowcowego zapalenia jelita grubego (zapalenie jelit wywołane przez *S. aureus*) oraz stosowania w celu wyeliminowania bakterii z jelit u pacjentów z osłabionym układem immunologicznym (odpornościowym), komitet CHMP uznał, że wankomycyna nie powinna być dłużej stosowana w niniejszych wskazaniach.

Informacja

z dnia 6 czerwca 2017 r.

w sprawie zawartości Suplementu 9.2 do dziewiątego wydania Farmakopei Europejskiej

Informuje się, że Suplement 9.2 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 lipca 2017 r., na podstawie Rezolucji Rady Europy (*Council of Europe, European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care (CD-P-PH)*) AP-CPH (16) 2.

W załączeniu do Informacji przedstawia się tabelę zawierającą tytuły tekstów podstawowych (rozdziałów), monografii ogólnych i monografii szczegółowych zawartych w Suplemencie 9.2 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 9.2 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 9.2,
- 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,
- V – oznacza monografię Ph. Eur. wycofaną z Farmakopei Europejskiej.

Informacja z dnia 08.06.2017 r. w sprawie projektów monografii narodowych do części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI

Informacja z dnia 08.06.2017 r. w sprawie projektów monografii narodowych do części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych informuje, że w przygotowywanej do publikacji części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI, planowane jest wprowadzenie do działu „Monografie narodowe” niżej wymienionych monografii narodowych, tj. nieposiadających odpowiedników w Farmakopei Europejskiej:

Acidi salicylici unguentum Species antirheumaticae

Projekty powyższych monografii dostępne są w Departamencie Farmakopei (ewa.leciejewicz@urpl.gov.pl oraz maja.bialobrzaska@urpl.gov.pl).

Informacja z dnia 23.06.2017 r. w sprawie oceny produktu leczniczego Zinbryta stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego

Informacja z dnia 23.06.2017 r. w sprawie oceny produktu leczniczego Zinbryta stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego

Europejska Agencja Leków (EMA) rozpoczęła ocenę leku Zinbryta (daklizumab) stosowanego w leczeniu osób dorosłych, u których stwierdzono rzutowe postaci stwardnienia rozsianego (choroba, w której stan zapalny powoduje uszkodzenie powłoki ochronnej (otoczki mielinowej) wokół komórek nerwowych w mózgu i rdzeniu kręgowym). Ocena przeprowadzana jest w następstwie śmierci spowodowanej ostrą (piorunującą) niewydolnością wątroby u chorego, któremu w prowadzonym badaniu obserwacyjnym podawano lek Zinbryta, a także czterech przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działający przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) oceni wszystkie dostępne dane i stwierdzi, czy mogą mieć wpływ na stosowania produktu Zinbryta oraz czy zachodzi potrzeba podjęcia nowych działań w celu zminimalizowania ryzyka.

Podczas trwania oceny pracownicy ochrony zdrowia przepisujący produkt leczniczy Zinbryta powin-

ni ściśle monitorować swoich pacjentów, omówić z nimi ryzyko uszkodzenia wątroby i możliwe objawy. Pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy sugerujące problemy związane z wątrobą, takie jak niewyjaśnione nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, zażółcenie skóry i oczu oraz ciemny moczu.

TABELARYCZNE ZESTAWIENIE TYTUŁÓW ROZDZIAŁÓW I MONOGRAFII ZAWARTYCH W SUPLEMENCIE 9.2 FARMAKOPEI EUROPEJSKIEJ

TEKSTY PODSTAWOWE

(GENERAL CHAPTERS, CHAPITRES GÉNÉRAUX)

Nr	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
1.	GENERAL NOTICES ^{III} ; PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES ^{III}	WSKAZÓWKI OGÓLNE ^{III}
2.2.	Physical and physicochemical methods; Méthodes physiques et physico-chimiques	Fizyczne i fizykochemiczne metody badania
2.2.1.	Clarity and degree of opalescence of liquids ^{II} ; Limpidité et degré d'opalescence des liquides ^{II}	Przezroczystość i stopień zmętnienia płynów ^{II}
2.2.46.	Chromatographic separation techniques ^{III} ; Techniques de séparation chromatographique	Chromatograficzne techniki rozdzielania ^{III}
2.6.	Biological tests; Méthodes biologiques	Biologiczne metody badania
2.6.19.	Test for neurovirulence of poliomyelitis vaccine (oral) ^V ; Essai de neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral ^V	Badanie neurozjadliwości doustnej szczepionki przeciw poliomyelitis ^V
2.6.27.	Microbiological control of cellular products ^{**/} Microbiological examination of cell-based preparations ^{II, IV} ; Contrôle microbiologique des produits cellulaires ^{II}	Kontrola mikrobiologiczna produktów komórkowych ^{**/} Kontrola mikrobiologiczna preparatów komórkowych ^{II, IV}
2.6.30.	Monocyte-activation test ^{II} ; Essai d'activation des monocytes ^{II}	Badanie aktywacji monocytów ^{II}
3.1.	Materials used for the manufacture of containers; Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients	Tworzywa stosowane do produkcji pojemników
3.1.3.	Polyolefins ^{II} ; Polyoléfines ^{II}	Poliolefiny ^{II}
3.1.4.	Polyethylene without additives for containers for parenteral preparations and for ophthalmic preparations ^{II} ; Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques ^{II}	Polietylen bez dodatków na pojemniki na preparaty pozajelitowe i na preparaty do oczu ^{II}
3.1.5.	Polyethylene with additives for containers for parenteral preparations and for ophthalmic preparations ^{II} ; Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques ^{II}	Polietylen z dodatkami na pojemniki na preparaty pozajelitowe i na preparaty do oczu ^{II}
3.1.6.	Polypropylene for containers and closures for parenteral preparations and ophthalmic preparations ^{II} ; Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques ^{II}	Polipropylen na pojemniki i zamknięcia na preparaty pozajelitowe i na preparaty do oczu ^{II}
3.1.7.	Poly(ethylene – vinyl acetate) for containers and tubing for total parenteral nutrition preparations ^{II} ; Poly(éthylène – acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale ^{II}	Poli(etylen – octan winylu) na pojemniki i przewody na preparaty do całkowitego żywienia pozajelitowego ^{II}

4.	REAGENTS ^{II} ; RÉACTIFS ^{II}	ODCZYNNIKI ^{II}
5.1.	General texts on microbiology; Textes généraux sur la microbiologie	Wymagania ogólne dotyczące mikrobiologii
5.1.1.	Methods of preparation of sterile products ^{II} ; Méthodes de préparation des produits stériles ^{II}	Metody sporządzania produktów jałowych ^{II}
5.1.2.	Biological indicators of sterilisation ^{**} / Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products ^{II,IV} ; Indicateurs biologiques de stérilisation ^{**} / Indicateurs biologiques et préparations microbiennes apparentées utilisés pour la fabrication de produits stériles ^{II,IV}	Biologiczne wskaźniki kontroli procesu sterylizacji ^{**} / Biologiczne wskaźniki i pokrewne preparaty mikrobiologiczne używane w wytwarzaniu produktów jałowych ^{II,IV}
5.1.6.	Alternative methods for control of microbiological quality ^{II} ; Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique ^{II}	Metody alternatywne stosowane do kontroli jakości mikrobiologicznej ^{II}
5.1.11.	Determination of bactericidal, fungicidal or yeasticidal activity of antiseptic medicinal products ^I ; Détermination de l'activité bactéricide, fongicide ou levuricide des médicaments à visée antiseptique ^I	Oznaczanie aktywności bakteriobójczej, grzybobójczej i drożdżobójczej produktów leczniczych antyseptycznych ^I
5.3.	Statistical analysis of results of biological assays and tests^{III}; Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques	Analiza statystyczna wyników biologicznych oznaczeń zawartości i badań jakościowych^{III}
5.7.	Table of physical characteristics of radionuclides mentioned in the European Pharmacopoeia^{III}; Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne^{III}	Tabela właściwości fizycznych radionuklidów opisanych w Farmakopei Europejskiej^{III}
5.8.	Pharmacopoeial harmonisation^{II}; Harmonisation des pharmacopées^{II}	Harmonizacja wymagań farmakopealnych^{II}
5.15.	Functionality-related characteristics of excipients^{II}; Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients^{II}	Właściwości funkcjonalne substancji pomocniczych^{II}
5.22.	Names of herbal drugs used in traditional Chinese medicine^{II}; Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise^{II}	Nazwy substancji roślinnych stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej^{II}

MONOGRAFIE OGÓLNE

(GENERAL MONOGRAPHS, MONOGRAPHIES GÉNÉRALES)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Plantae medicinales ^{II}	Herbal drugs ^{II} ; Drogues végétales ^{II}	Substancje roślinne ^{II}

MONOGRAFIE OGÓLNE POSTACI LEKU

(MONOGRAPHS ON DOSAGE FORMS, MONOGRAPHIES DES FORMES PHARMACEUTIQUES)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Glossa ^{II}	Glossary ^{II} ; Glossaire ^{II}	Objaśnienia terminów ^{II}

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE SZCZEPIONEK DO UŻYTKU WETERYNARYJNEGO

(MONOGRAPHS ON VACCINES FOR VETERINARY USE, MONOGRAPHIES DES VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Vaccinum furunculosis inactivatum ad salmonidas cum adjuvatione oleosa ad iniectionem^{II}	<i>Furunculosis vaccine (inactivated, oil-adjuvanted, injectable) for salmonids^{II};</i> <i>Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la furunculose pour salmonidés^{II}</i>	Szczepionka przeciw wrzodzienicy ryb łososiowatych, inaktywowana, z adiuwantem olejowym, do wstrzykiwań ^{II}

Vaccinum vibriosidis aquae frigidae inactivatum ad salmonidas^{II}	<i>Vibriosis (cold-water) vaccine (inactivated) for salmonids^{II}; Vaccin inactivé de la vibriose des eaux froides pour salmonidés^{II}</i>	Szczepionka przeciw zimnowodnej wibriozie ryb łososiowatych, inaktywowana ^{II}
Vaccinum vibriosidis inactivatum ad salmonidas^{II}	<i>Vibriosis vaccine (inactivated) for salmonids^{II}; Vaccin inactivé de la vibriose pour salmonidés^{II}</i>	Szczepionka przeciw wibriozie ryb łososiowatych, inaktywowana ^{II}
Vaccinum yersiniosidis inactivatum ad salmonidas^{II}	<i>Yersiniosis vaccine (inactivated) for salmonids^{II}; Vaccin inactivé de la yersiniose pour salmonidés^{II}</i>	Szczepionka przeciw jersiniozie ryb łososiowatych, inaktywowana ^{II}

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE PREPARATÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH I MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH DO PREPARATÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

(MONOGRAPHS ON RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND STARTING MATERIALS FOR RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS, MONOGRAPHIES DES PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES ET MATIÈRES PREMIÈRES POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Acidum medronicum ad radiopharmaceutica^{II}	<i>Medronic acid for radiopharmaceutical preparations^{II}; Médronique (acide) pour préparations radiopharmaceutiques^{II}</i>	Kwas medronowy do preparatów radiofarmaceutycznych ^{II}
Cupri tetramibi tetrafluoroboras ad radiopharmaceutica^{II}	<i>Copper tetramibi tetrafluoroborate for radiopharmaceutical preparations^{II}; Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiq^{ue}s^{II}</i>	Miedzi tetramibu tetrafluoroboran do preparatów radiofarmaceutycznych ^{II}
Iobenguani sulfas ad radiopharmaceutica^{II}	<i>Iobenguane sulfate for radiopharmaceutical preparations^{II}; Iobenguane (sulfate d') pour préparations radiopharmaceutiques^{II}</i>	Jobenguanu siarczan do preparatów radiofarmaceutycznych ^{II}
Lutetii (¹⁷⁷Lu) solutio ad radio-signandum^I	<i>Lutetium (¹⁷⁷Lu) solution for radiolabelling^I; Lutécium (¹⁷⁷Lu) pour radiomarquage, solution de^I</i>	Lutetu (¹⁷⁷ Lu), roztwór do znakowania ^I
Natrii iodohippuras dihydricus ad radiopharmaceutica^{II}	<i>Sodium iodohippurate dihydrate for radiopharmaceutical preparations^{II}; Sodium (iodohippurate de) dihydraté pour préparations radiopharmaceutiques^{II}</i>	Sodu jodohipuran dwuwodny do preparatów radiofarmaceutycznych ^{II}
Natrii pyrophosphas decahydricus ad radiopharmaceutica^I	<i>Sodium pyrophosphate decahydrate for radiopharmaceutical preparations^I; Sodium (pyrophosphate de) décahydraté pour préparations radiopharmaceutiques^I</i>	Sodu pirofosforan dziesięciowodny do preparatów radiofarmaceutycznych ^I
Technetii (^{99m}Tc) bिसati solutio inieciabilis^{II}	<i>Technetium (^{99m}Tc) bिसate injection^{II}; Téchnetium (^{99m}Tc) (bिसate-), solution injectable de^{II}</i>	Techneto(^{99m} Tc)bicyzynie, roztwór do wstrzykiwań ^{II}
Technetii (^{99m}Tc) mebrofenini solutio inieciabilis^{II}	<i>Technetium (^{99m}Tc) mebrofenin injection^{II}; Technétium (^{99m}Tc) (mébrofénine-), solution injectable de^{II}</i>	Techneto(^{99m} Tc)mebrofenina, roztwór do wstrzykiwań ^{II}
Technetii (^{99m}Tc) sestamibi solutio inieciabilis^{III}	<i>Technetium (^{99m}Tc) sestamibi injection^{III}; Technétium (^{99m}Tc) (sestamibi-), solution injectable de^{III}</i>	Techneto(^{99m} Tc)sestamibi, roztwór do wstrzykiwań ^{III}
Tetra-O-acetylmannosi triflas ad radiopharmaceutica^{II}	<i>Tetra-O-acetyl-mannose triflate for radiopharmaceutical preparations^{II}; Tétra-O-acétyl-mannose (triflate de) pour préparations radiopharmaceutiques^{II}</i>	Tetra-O-acetylomannozy triflan do preparatów radiofarmaceutycznych ^{II}

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE SUBSTANCJI I PRZETWORÓW ROŚLINNYCH
(MONOGRAPHS ON HERBAL DRUGS AND HERBAL DRUG PREPARATIONS, MONOGRAPHIES DES DRO-
GUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Acanthopanax gacilistyli co ¹ exII	<i>Acanthopanax bark</i> ^{II} ; <i>Acanthopanax (écorce d')</i> ^{II}	Kora eleuterokoka smukłego ^{II}
Anisi fructus ^{II}	<i>Aniseed</i> ^{II} ; <i>Anis (fruit d')</i> ^{II}	Owoc anyżu ^{II}
Astragali mongholicus radix ^{II}	<i>Astragalus mongholicus root</i> ^{II} ; <i>Astragalus mongholicus (racine d')</i> ^{II}	Korzeń traganka mongolskiego ^{II}
Aucklandiae radix ^{II}	<i>Aucklandia root</i> ^{II} <i>Aucklandia (racine d')</i> ^{II}	Korzeń auklandii ^{II}
Belladonnae folii extractum siccum normatum ^{III}	<i>Belladonna leaf dry extract, standardised</i> ^{III} ; <i>Belladone (feuille de), extrait sec titré de</i> ^{III}	Wyciąg suchy standaryzowany z liścia pokrzyku ^{III}
Belladonnae folii tinctura normata ^{III}	<i>Belladonna leaf tincture, standardised</i> ^{III} ; <i>Belladone (feuille de), teinture titrée de</i> ^{III}	Nalewka standaryzowana z liścia pokrzyku ^{III}
Belladonnae folium ^{III}	<i>Belladonna leaf</i> ^{III} ; <i>Belladone (feuille de)</i> ^{III}	Liść pokrzyku ^{III}
Belladonnae pulvis normatus ^{III}	<i>Belladonna, prepared</i> ^{III} ; <i>Belladone (poudre titrée de)</i> ^{III}	Proszek standaryzowany z liścia pokrzyku ^{III}
Coicis semen ^{II}	<i>Coix seed</i> ^{II} ; <i>Larme de Job (graine de)</i> ^{II}	Nasienie łązownicy ogrodowej ^{II}
Dioscoreae nipponicae rhizoma ^{III}	<i>Dioscorea nipponica rhizome</i> ^{III} ; <i>Dioscorea nipponica (rhizome d')</i> ^{III}	Kłącze pochryznu japońskiego ^{III}
Drynariae rhizoma ^{II}	<i>Drynaria rhizome</i> ^{II} ; <i>Drynaria (rhizome de)</i> ^{II}	Kłącze drynarii ^{II}
Ecliptae herba ^{II}	<i>Eclipta herb</i> ^{II} ; <i>Eclipta (partie aérienne d')</i> ^{II}	Ziele eklipty ^{II}
Eucommiae cortex ^{II}	<i>Eucommia bark</i> ^{II} ; <i>Eucommia (écorce d')</i> ^{II}	Kora eukomii ^{II}
Evodiae fructus ^I	<i>Evodia fruit</i> ^I ; <i>Evodia (fruit d')</i> ^I	Owoc ewodii ^I
Fumariae herba	<i>Fumitory</i> ^{III} ; <i>Fumeterre</i> ^{III}	Ziele dymnicy ^{III}
Magnoliae officinalis cortex ^{III}	<i>Magnolia officinalis bark</i> ^{III} ; <i>Magnolia officinalis (écorce de)</i>	Kora magnolii lekarskiej ^{III}
Menthae piperitae folii extractum siccum ^{II}	<i>Peppermint leaf dry extract</i> ^{II} ; <i>Menthe poivrée (feuille de), extrait sec de</i> ^{II}	Wyciąg suchy z liścia mięty pieprzowej ^{II}
Menthae piperitae folium ^{II}	<i>Peppermint leaf</i> ^{II} ; <i>Menthe poivrée (feuille de)</i> ^{II}	Liść mięty pieprzowej ^{II}
Myrrha ^{II}	<i>Myrrh</i> ^{II} ; <i>Myrrhe</i> ^{II}	Mirra ^{II}
Myrrhae tinctura ^{II}	<i>Myrrh tincture</i> ^{II} ; <i>Myrrhe (teinture de)</i> ^{II}	Nalewka z mirry ^{II}
Polygoni orientalis fructus ^{III}	<i>Polygonum orientale fruit</i> ^{III} ; <i>Polygonum orientale (fruit de)</i> ^{III}	Owoc rdestu wschodniego ^{III}
Stramonii folium ^{III}	<i>Stramonium leaf</i> ^{III} ; <i>Stramoine (feuille de)</i> ^{III}	Liść bielunia ^{III}
Stramonii pulvis normatus ^{III}	<i>Stramonium, prepared</i> ^{III} ; <i>Stramoine (poudre titrée de)</i> ^{III}	Proszek standaryzowany z liścia bielunia ^{III}

MONOGRAFIE PREPARATÓW HOMEOPATYCZNYCH
(MONOGRAPHS ON HOMOEOPATHIC PREPARATIONS, MONOGRAPHS DES PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi^{III}	<i>Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation^{III};</i> <i>Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration^{III}</i>	Metody przygotowania homeopatycznych preparatów wyjściowych i potencjonowanie ^{III}
Atropa belladonna ad praeparationes homoeopathicas^{III}	<i>Belladonna for homoeopathic preparations^{III};</i> <i>Belladonna pour préparations homéopathiques^{III}</i>	Pokrzyk wilcza jagoda do preparatów homeopatycznych ^{III}
Selenium ad praeparationes homoeopathicas^I	<i>Selenium for homoeopathic preparations^I;</i> <i>Sélénium pour préparations homéopathiques^I</i>	Selen do preparatów homeopatycznych ^I

MONOGRAFIE SZCZEGÓŁOWE
(MONOGRAPHS, MONOGRAPHIES)

Nazwa łacińska	Nazwa angielska, francuska	Nazwa polska
Ambroxoli hydrochloridum^{III}	<i>Ambroxol hydrochloride^{III};</i> <i>Ambroxol (chlorhydrate d')^{III}</i>	Ambroksolu chlorowodrek ^{III}
Amiloridi hydrochloridum dihydricum^{II}	<i>Amiloride hydrochloride dihydrate^{II};</i> <i>Amiloride (chlorhydrate d') dihydrate^{II}</i>	Amilorydu chlorowodrek dwuwodny ^{II}
Benzylpenicillinum kalicum^{II}	<i>Benzylpenicillin potassium^{II};</i> <i>Benzylpénicilline potassique^{II}</i>	Benzylopenicylina potasowa ^{II}
Benzylpenicillinum natricum^{II}	<i>Benzylpenicillin sodium^{II};</i> <i>Benzylpénicilline sodique^{II}</i>	Benzylopenicylina sodowa ^{II}
Benzylpenicillinum procainum^{III}	<i>Benzylpenicillin, procaine^{III};</i> <i>Benzylpénicilline procaine^{III}</i>	Benzylopenicylina prokainowa ^{III}
Cefepimi dihydrochloridum monohydricum^{III}	<i>Cefepime dihydrochloride monohydrate^{III};</i> <i>Céfépime (dichlorhydrate de) monohydrate^{III}</i>	Cefepimu dichlorowodrek jednowodny ^{III}
Cefuroximum axetili^{III}	<i>Cefuroxime axetil^{III};</i> <i>Céfuroxime axétil</i>	Cefuroksym aksetylu ^{III}
Cellulosi acetat^{II}	<i>Cellulose acetate^{II};</i> <i>Cellulose (acétate de)^{II}</i>	Celulozy octan ^{II}
Cholesterolum ad usum parenteralem^{II}	<i>Cholesterol for parenteral use^{II};</i> <i>Cholestérol pour usage parentéral^{II}</i>	Cholesterol do podania pozajelitowego ^{II}
Colistimethatum natricum^{II}	<i>Colistimethate sodium^{II};</i> <i>Colistiméthate sodique^{II}</i>	Kolistymetat sodowy ^{II}
Deferoxamini mesilas^{III}	<i>Deferoxamine mesilate^{III};</i> <i>Déféroxamine (mésilate de)^{III}</i>	Deferoksaminy mezylan ^{III}
Dembrexini hydrochloridum monohydricum ad usum veterinarium^{III}	<i>Dembrexine hydrochloride monohydrate for veterinary use^{III};</i> <i>Dembrexine (chlorhydrate de) monohydraté pour usage vétérinaire^{III}</i>	Dembreksyny chlorowodrek jednowodny do użytku weterynaryjnego ^{III}
Dextrinum^{III}	<i>Dextrin^{III};</i> <i>Dextrine^{III}</i>	Dekstryna ^{III}
Dihydralazini sulfas hydricus^{III}	<i>Dihydralazine sulfate, hydrated^{III};</i> <i>Dihydralazine (sulfate de) hydraté^{III}</i>	Dihydralazyny siarczan uwodniony ^{III}
Dinoprostom^{III}	<i>Dinoprostone^{III*}</i>	Dynoproston ^{III}
Enrofloxacinum ad usum veterinarium^{III}	<i>Enrofloxacin for veterinary use^{III};</i> <i>Enrofloxacin pour usage vétérinaire^{III}</i>	Enrofloksacyna do użytku weterynaryjnego ^{III}
Erythromycini lactobionas^{III}	<i>Erythromycin lactobionate^{III};</i> <i>Érythromycine (lactobionate d')</i>	Erytromycyny laktobionian ^{III}
Ethylcellulosum^{II}	<i>Ethylcellulose^{II};</i> <i>Éthylcellulose^{II}</i>	Etyloceluloza ^{II}

Fluorouracilum^{III}	<i>Fluorouracil^{III}; Fluorouracile^{III}</i>	Fluorouracyl ^{III}
Foscarnetum natricum hexahydricum^{III}	<i>Foscarnet sodium hexahydrate^{III}; Foscarnet sodique hexahydraté^{III}</i>	Foskarnet sodowy sześciowodny ^{III}
Glyceroli monostearas 40-55^{II}	<i>Glycerol monostearate 40-55^{II}; Glycérol (monostéarate de) 40-55^{II}</i>	Glicerolu monostearynian 40-55 ^{II}
Hydralazini hydrochloridum^{III}	<i>Hydralazine hydrochloride^{III}; Hydralazine (chlorhydrate d')^{III}</i>	Hydralazyny chlorowoderek ^{III}
Imatinibi mesilas ^{II}	<i>Imatinib mesilate^{II}; Imatinib (mésilate d')^{II}</i>	Imatynibu mezylan ^{II}
Isopropylis isostearas ^I	<i>Isopropyl isostearate^I; Isopropyle (isostéarate d')^I</i>	Izopropylu izostearynian ^I
Mangani sulfas monohydricus^{II}	<i>Manganese sulfate monohydrate^{II}; Manganèse (sulfate de) monohydraté^{II}</i>	Manganu siarczan jednowodny ^{II}
Mannitolum^{III}	<i>Mannitol^{III}*</i>	Mannitol ^{III}
Mesnum^{III}	<i>Mesna^{III}*</i>	Mesna ^{III}
Milbemycinum oximum ad usum veterinarium ^I	<i>Milbemycin oxime for veterinary use^I; Milbémycine oxime pour usage vétérinaire^I</i>	Milbemycyny oksym do użytku weterynaryjnego ^I
Minocyclini hydrochloridum dihydricum^{II}	<i>Minocycline hydrochloride dihydrate^{II}; Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté^{II}</i>	Minocykliny chlorowoderek dwuwodny ^{II}
Netilmicini sulfas^{II}	<i>Netilmicin sulfate^{II}; Nétilmicine (sulfate de)^{II}</i>	Netylmycyny siarczan ^{II}
Omega-3 acidorum esteri ethylici 90^{II}	<i>Omega-3-acid ethyl esters 90^{II}; Oméga-3 (esters éthyliques 90 d'acides)^{II}</i>	Omega-3 kwasów estry etylowe 90 ^{II}
Oseltamiviri phosphas^{III}	<i>Oseltamivir phosphate^{III}; Oseltamivir (phosphate d')^{III}</i>	Oseltamiwiru fosforan ^{III}
Phospholipida ex ovo ad iniectabile ^I	<i>Egg phospholipids for injection^I; Phospholipides d'oeuf pour préparations injectables^I</i>	Fosfolipidy jajeczne do wstrzykiwań ^I
Plasma humanum coagmentatum conditumque ad exstinguendum virum^{II}	<i>Human plasma (pooled and treated for virus inactivation)^{II}; Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation^{II}</i>	Osocze ludzkie łączone, po inaktywacji wirusów ^{II}
Polysorbatum 80^{III}	<i>Polysorbate 80^{III}*</i>	Polisorbat 80 ^{III}
Povidonum^{II}	<i>Povidone^{II}*</i>	Powidon ^{II}
Pregabalinum ^{II}	<i>Pregabalin^{II}; Prégabaline^{II}</i>	Pregabalina ^{II}
Proguanili hydrochloridum^{II}	<i>Proguanil hydrochloride^{II}; Proguanil (chlorhydrate de)^{II}</i>	Proguanilu chlorowoderek ^{II}
Propylenglycoli dilauras^{II}	<i>Propylene glycol dilaurate^{II}; Propylèneglycol (dilaurate de)^{II}</i>	Glikolu propylenowego dilaurynian ^{II}
Ranitidini hydrochloridum^{II}	<i>Ranitidine hydrochloride^{II}; Ranitidine (chlorhydrate de)^{II}</i>	Ranitydiny chlorowoderek ^{II}
Remifentanili hydrochloridum ^I	<i>Remifentanil hydrochloride^I; Rémifentanil (chlorhydrate de)^I</i>	Remifentanylu chlorowoderek ^I
Sildenafil citras^{II}	<i>Sildenafil citrate^{II}; Sildénafil (citrate de)^{II}</i>	Syldenafilu cytrynian ^{II}
Spiramycinum^{III}	<i>Spiramycin^{III}; Spiramycine^{III}</i>	Spiramycyna ^{III}
Sucralosum^{II}	<i>Sucralose^{II}*</i>	Sukraloza ^{II}
Sulfasalazinum^{III}	<i>Sulfasalazine^{III}*</i>	Sulfasalazyna ^{III}
Terlipressinum ^I	<i>Terlipressin^I; Terlipressine^I</i>	Terlipresyna ^I
Xanthani gummi^{II}	<i>Xanthan gum^{II}; Gomme xanthane^{II}</i>	Guma ksantan ^{II}

Informacja

z dnia 8 czerwca 2017 r.

w sprawie projektów monografii narodowych do części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych informuje, że w przygotowywanej do publikacji części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XI, planowane jest wprowadzenie do działu „Monografie narodowe” niżej wymienionych monografii narodowych, tj. nieposiadających odpowiedników w Farmakopei Europejskiej:

Acidi salicylici unguentum

Species antirheumaticae

Projekty powyższych monografii dostępne są w Departamencie Farmakopei (ewa.leciejewicz@urpl.gov.pl oraz maja.bialobrzaska@urpl.gov.pl).

Informacja

z dnia 23 czerwca 2017 r.

w sprawie oceny produktu leczniczego Zinbryta stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego

Europejska Agencja Leków (EMA) rozpoczęła ocenę leku Zinbryta (daklizumab) stosowanego w leczeniu osób dorosłych, u których stwierdzono rzutowe postaci stwardnienia rozsianego (choroba, w której stan zapalny powoduje uszkodzenie powłoki ochronnej (otoczki mielinowej) wokół komórek nerwowych w mózgu i rdzeniu kręgowym). Ocena przeprowadzana jest w następstwie śmierci spowodowanej ostrą (piorunującą) niewydolnością wątroby u chorego, któremu w prowadzonym badaniu obserwacyjnym podawano lek Zinbryta, a także czterech przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działający przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) oceni

wszystkie dostępne dane i stwierdzi, czy mogą mieć wpływ na stosowania produktu Zinbryta oraz czy zachodzi potrzeba podjęcia nowych działań w celu zminimalizowania ryzyka.

Podczas trwania oceny pracownicy ochrony zdrowia przepisujący produkt leczniczy Zinbryta powinni ściśle monitorować swoich pacjentów, omówić z nimi ryzyko uszkodzenia wątroby i możliwe objawy. Pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy sugerujące problemy związane z wątrobą, takie jak niewyjaśnione nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, zażółcenie skóry i oczu oraz ciemny mocz.

Pierwsze posiedzenie Komitetu Sterującego Projektu Współpracy Bliźniaczej w Republice Mołdawii

Kiszyniów, 10 kwietnia 2017

4 kwietnia 2017 roku w Republice Mołdawii odbyło się pierwsze posiedzenie Komitetu Sterującego projektu współpracy bliźniaczej realizowanego ze środków Unii Europejskiej „Wzmacnianie Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Republiki Mołdawii jako agencji regulacyjnej w obszarze produktów leczniczych, wyrobów medycznych i działalności farmaceutycznej”. Na spotkaniu omawiano postęp prac wykonanych dotychczas w ramach projektu, osiągnięte rezultaty oraz problemy, które wystąpiły. Komitet Sterujący dyskutował również nad wstępną wersją pierwszego raportu kwartalnego obejmującego okres od 12 grudnia 2016 roku do 31 marca 2017 roku.

Spotkanie było prowadzone przez Kierownika Projektu ze strony Państwa Członkowskiego Pana Ginatautasa Barcysa, Dyrektora Państwowej Agencji Kontroli nad Lekami funkcjonującej w ramach Ministerstwa Zdrowia Republiki Litewskiej.

Pan Barcys w swoim przemówieniu otwierającym powitał uczestników i podkreślił wagę wdrażania projektu. Zaznaczył również, iż proces realizacji projektu przebiega pozytywnie: wszystkie zaplanowane działania rozpoczęły się zgodnie z Planem Pracy Twinningu i zostały zakończone z sukcesem.

Pan Dumitru Saghin, Kierownik Projektu ze strony Państwa Beneficjenckiego, Zastępca Dyrektora Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Republiki Mołdawii (MMDA) podkreślił właściwą terminowość w efektywnej implementacji kolejnych działań podczas okresu sprawozdawczego, co, w jego przekonaniu, w dalszej perspektywie realizacji projektu zbliża nas do osiągnięcia dobrych rezultatów.

Pan Grzegorz Cessak, Młodszy Kierownik Projektu, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Rzeczypospolitej Polskiej przekazał podziękowania ekspertom za ich owocną współpracę i wspieranie dążenia do osiągania standardów europejskich w obszarze leków, wyrobów medycznych i farmacji w Republice Mołdawii. Jednocześnie podkreślił, iż w trakcie trwania projektu i w ramach założonych celów, strona Państw Członkowskich będzie dokładała starań by potrzeby w dostosowywaniu norm regulacyjnych strony mołdawskiej były zaspokojone, w tym celu pozostajemy otwarci ich sugestie w tym aspekcie.

Stały Doradca Współpracy Bliźniaczej (RTA) – Pani Anzelika Oraite przedstawiła pierwszy raport kwar-

talny projektu zawierający sprawozdanie z realizacji działań i osiągnięcia zakładanych rezultatów. W swoim wystąpieniu Pani Oraite przedstawiła również najważniejsze dane statystyczne związane z implementacją projektu w pierwszym kwartale, którymi są: cztery działania zrealizowane przy udziale 5 krótko – terminowych ekspertów Republiki Litewskiej, 23 dni misji realizowanych przez Kierowników Projektu i RTA, 47 ekspertów Państwa Beneficjenckiego, którzy już skorzystali z wiedzy ekspertów Państw Członkowskich.

Działania przeprowadzone w pierwszym kwartale głównie związane były analizą ram prawnych Republiki Mołdawii, możliwości instytucjonalnych i organizacyjnych Agencji Leków i Wyrobów Medycznych oraz rozwoju nowych zadań dla Laboratorium Kontroli Jakości w związku z koniecznością poprawy funkcjonowania w/w Agencji w obszarze leków i wyrobów medycznych.

W posiedzeniu Komitetu Sterującego uczestniczyli również przedstawiciele innych instytucji, takich jak Delegatura Komisji Europejskiej w Republice Mołdawii, Ambasada Rzeczypospolitej Polskiej, Ambasada Republiki Litewskiej, Ministerstwo Zdrowia Republiki Litewskiej, Ministerstwo Zdrowia Republiki Mołdawii, Państwowa Kancelaria Republiki Mołdawii, Centrum Przetargów Centralnych w Obszarze Zdrowia Republiki Mołdawii oraz reprezentanci Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Republiki Mołdawii.

Następne posiedzenie Komitetu Sterującego odbędzie się 20 czerwca 2017 roku.

Głównym celem projektu współpracy bliźniaczej realizowanego ze środków Unii Europejskiej jest pełna i prawidłowa implementacja dorobku prawnego UE w obszarze produktów leczniczych i wyrobów medycznych oraz przygotowanie Agencji Leków i Wyrobów Medycznych Republiki Mołdawii do przystąpienia do sieci agencji regulacyjnych EU z poziomu równorzędnego partnera.

Projekt Współpracy Bliźniaczej finansowany ze środków Unii Europejskiej będzie realizowany przez okres 24 miesięcy. Głównym celem tego projektu, wartego 1 100 000 euro jest wzmocnienie funkcjonowania MMDA w odniesieniu do produkcji produktów leczniczych, dopuszczania do obrotu, monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, dystrybucji i polityki cenowej oraz wyrobów medycznych w zakresie nadzoru nad rynkiem, monitorowania bezpieczeństwa i rejestracji, jak również badań klinicznych i działalności farmaceutycznej.

Po zakończeniu tego projektu współpracy bliźniaczej realizowanego ze środków Unii Europejskiej MMDA powinna reprezentować możliwości regulacyjne na tym samym poziomie jak równorzędne instytucje w Państwach Członkowskich UE i powinna umożliwiać pacjentom korzystanie z bezpieczniejszych, bardziej skutecznych oraz o lepszej jakości produktów leczniczych i wyrobów medycznych.



This project is funded by the European Union

The European Union is made up of 28 Member States who have decided to gradually link together their know-how, resources and destinies. Together, during a period of enlargement of more than 50 years, they have built a zone of stability, democracy and sustainable development whilst maintaining cultural diversity, tolerance and individual freedoms. The European Union is committed to sharing its achievements and its values with countries and peoples beyond its borders.



Materiały: Wydział Współpracy Międzynarodowej

Nadzwyczajne spotkanie w Europejskiej Agencji Leków w sprawie konsekwencji Brexit

W związku ze złożeniem przez Wielką Brytanię formalnego wniosku o wszczęcie procedury z art. 50 Traktatu umożliwiającego wyjście z Unii Europejskiej, Europejska Agencja Leków stanęła przed dwoma zadaniami:

- przeniesienia Agencji do nowej lokalizacji, zgodnie z decyzją Rady Europejskiej,
- zapewnienia funkcjonowania Agencji i sprawnego przebiegu procedur regulacyjnych leków, mimo pomniejszenia kadry eksperckiej o przedstawicieli Wielkiej Brytanii.

Dlatego też w dniu 27 kwietnia w EMA zostało zwołane specjalne, łączne posiedzenie Rady Zarządzającej, Szefów Agencji Leków, przewodniczących komitetów naukowych EMA oraz CMDh i CMDv. Polskę reprezentował Prezes URPLWMIPIB - dr Grzegorz Cessak.

Z uwagi na priorytetowy charakter zapewnienia niezachwianego dostępu do produktów rejestrowanych w procedurze centralnej i procedurach europejskich, na spotkaniu skupiono się na analizie danych pocho-

dzących ze wszystkich komitetów, CMDh, CMDv i grup roboczych EMA ze szczególnym uwzględnieniem obecnego zaangażowania ekspertów brytyjskich. Służy to określeniu ilościowego wymiaru działań i ich charakteru, które w najbliższych 24 miesiącach będą musiały zostać przejęte przez ekspertów państw członkowskich. Podjęto też decyzję o przeprowadzeniu w maju ankiety wśród europejskich organów kompetentnych ds. produktów leczniczych mającej zidentyfikować potencjał poszczególnych agencji do przejęcia zadań dotąd prowadzonych przez Wielką Brytanię.

W dniu 29 kwietnia zbiera się Rada Europejska (poświęcona przyjęciu wytycznych do negocjacji ws. Brexit), która podejmie decyzję na temat kryteriów, jakim ma odpowiadać nowa lokalizacja zdecentralizowanych agencji Komisji Europejskiej przenoszących się z Londynu.

Kolejne posiedzenie zaplanowane jest na dzień 5 lipca, gdy przeanalizowane zostaną wyniki ankiety.

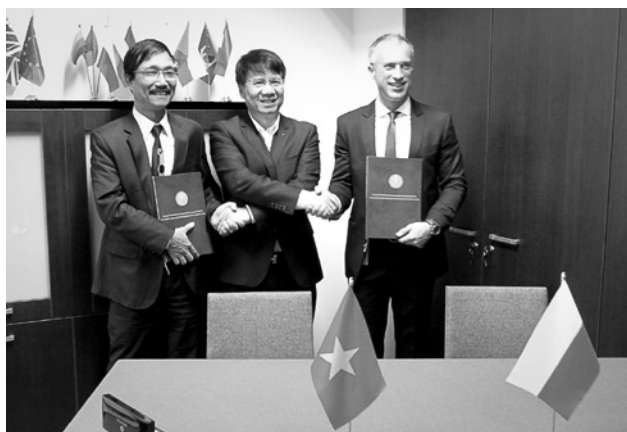
Spotkanie z udziałem Wiceministra Zdrowia Wietnamu dr Truong Quoc Cuong i prezesa URPLWMIPIB dr Grzegorza Cessaka

W dniu 26 maja 2017 r. w siedzibie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie miało miejsce spotkanie przedstawicieli polskich i wietnamskich instytucji regulacyjnych z obszaru produktów leczniczych. Delegacji strony wietnamskiej przewodniczył wiceminister zdrowia, dr Truong Quoc Cuong, ze strony polskiej poza URPLWMIPIB obecni byli także reprezentanci Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego.

W trakcie spotkania poruszono zagadnienia związane, m.in. z aspektami prawnymi wytwarzania produktów leczniczych, polskimi doświadczeniami związanymi z aktywnością podmiotów odpowiedzialnych za prowadzenie badań klinicznych, czy też współpracą w wymianie informacji dotyczących spraw administracyjnych.

Głównym celem wizyty delegacji wietnamskiego Urzędu ds. Leków (Drug Administration of Vietnam) było podpisanie Memorandum o współpracy w zakresie produktów leczniczych. Dokument ten stanowi ramy przyszłej współpracy dla obu stron w aspekcie zapewniania bezpiecznych i skutecznych produktów leczniczych oraz rozwoju wiedzy na ich temat. Głównymi narzędziami realizacji Memorandum będą: wymiana wiedzy, ekspertów i wzajemne wspie-

ranie się w realizacji zadań regulatora odnoszących się do przypadków leżących na terytoriach odpowiednio Polski i Wietnamu.



Materiały: Wydział Współpracy Międzynarodowej

96. Posiedzenie Rady Zarządzającej Europejskiej Agencji Leków, 14-15 czerwca 2017 r. Londyn

W dniach 14-15 czerwca odbyło się 96. Posiedzenie Rady Zarządzającej Europejskiej Agencji Leków, gdzie Polskę reprezentował Prezes Urzędu Pan Grzegorz Cessak.

Z uwagi na rosnące spectrum zadań wynikających z przygotowań do opuszczenia Unii Europejskiej przez Wielką Brytanię, cały jeden dzień spotkania przeznaczono tylko na dyskusję nad tematami związanymi z Brexit.

Przedstawienie zostały działania aktualnie prowadzone przez specjalnie powołaną Grupę zadaniową ds. Brexit, zarówno w odniesieniu do relokacji Europejskiej Agencji Leków, jak też przygotowania mechanizmów redystrybucji zadań i procedur, w które obecnie zaangażowani są eksperci Agencji brytyjskiej.

Poza tym podsumowano specjalne spotkanie Rady Zarządzającej i Szefów Agencji Leków z 27 kwietnia wraz z wnioskami oraz planem implementacji głównych jego postanowień, z których najważniejszym

jest zbadanie możliwości absorpcyjnych państw członkowskich w zakresie zadań regulacyjnych dla produktów leczniczych rejestrowanych centralnie przeznaczonych dla ludzi i zwierząt.

Został także przypomniany harmonogram najważniejszych wydarzeń w procesie decyzyjnym relokowania EMA, zgodnie z którym oferty państw zainteresowanych przyjęciem EMA mają być składane do końca lipca, natomiast ostateczna decyzja zapadnie w październiku br.

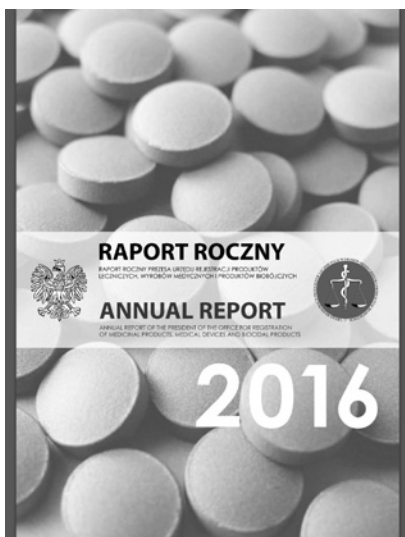
Drugi dzień posiedzenia Rady Zarządzającej obfitował w dyskusje na tematy merytoryczne, kluczowe dla funkcjonowania EMA, spośród których najważniejszym były aktualne informacje na temat uruchamiania portalu i bazy danych pochodzących z badań klinicznych. Wynika z nich, iż data finalnego uruchomienia portalu musi zostać przesunięta. Decyzję w tej sprawie Rada będzie podejmowała na październikowym spotkaniu.

Ponadto, Dyrektor Wykonawczy przedstawił swoje roczne sprawozdanie, Komisja Europejska dostarczyła aktualne informacje o najważniejszych działaniach z okresu od ostatniego posiedzenia Rady oraz przyjęto szereg dokumentów kierunkowych dla m.in.: zrewidowanego Statutu Audytu Wewnętrznego, modelu decyzji dla Agencji w sprawie polityki chroniącej godność ludzką i zapobiegającej psychologicznemu i seksualnemu molestowaniu, derogacji z zasad Komisji Europejskiej odnośnie awansowania managerów średniego szczebla oraz strategii Europejskiej Agencji Leków w sprawie wykorzystania usług typu cloud.

Informacja z dnia 28 czerwca 2017 roku w sprawie Raportu Roczno Prezesa Urzędu za 2016 rok

Uprzejmie informuję, że na stronie internetowej Urzędu w zakładce „Urząd” został udostępniony *Raport Roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych za 2016 rok*.

Dokument stanowi wymagane przepisami 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 i Produktów Biobójczych* (Dz. U. z 2001 r. Nr 126 poz. 1382) sprawozdanie z działalności Prezesa Urzędu.



Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

2016

PRODUKTY LECZNICZE (stosowane u ludzi)

PRODUKTY LECZNICZE WETERYNARYJNE



WYROBY MEDYCZNE

PRODUKTY BIOBÓJCZE



FARMAKOPEA POLSKA

Suplement 2016 do Farmakopei Polskiej wydanie X (Suplement 2016 FP X)

teksty podstawowe	35
monografie ogólne	3
monografie szczegółowe	229

zgodne z Farmakopeą Europejską 8.6 - 8.8 oraz wymaganiami narodowymi, wraz z wersją elektroniczną pełnego wydania X FP

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 2/2017 (12)

Szanowni Państwo,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prezes Urzędu

Grzegorz Cessak

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

Antybiotyki i chemioterapeutyki

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

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

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

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

Lewofloksacyna

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

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

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

Amoksycylina z kwasem klawulanowym

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

► Dziewczynka w wieku rok i 4 miesiące otrzymywała amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 990 mg/dobę z powodu nieropnego zapalenia ucha środkowego. W szóstej dobie leczenia wystąpiły zmiany plamisto-obrzętkowe na całym ciele z towarzyszącym obrzękiem twarzy. W trakcie zgłoszenia przypadku dziecko było w trakcie leczenia objawów.

W informacji o leku wymieniono wysypkę, pokrzywkę, rumień wielopostaciowy i obrzęk jako objawy spodziewane. Reakcję oceniono jako ciężką.

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

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

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

Klindamycyna

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

Doksycyklina

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

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

Cefuroksym

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

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

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

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

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

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

Ciprofloksacyna

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

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

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

Furagina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka są reakcjami spodziewanymi dla tego produktu.

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

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

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

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

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

Olanzapina - utrata przytomności

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

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

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

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

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

Microgynon - uszkodzenie wątroby

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

Agranulocytoza - dwa przypadki jeden dotyczący tiamazolu, drugi klozapiny

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

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

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

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

Wynik działania niepożądanego u tej pacjentki nie jest wiadomy.

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

Metronidazol - liczne działania niepożądane

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

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

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

Atorwastatyna - zaburzenia oddychania, czasowa utrata wzroku, bóle mięśniowe

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

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

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

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

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

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

Syrop z wyciągiem suchym z liści bluszczu pospolitego - reakcje skórne

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

Montelukast - zaburzenia snu, koszmary senne

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

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

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

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

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

Tetrabenazyna - zespół okulogyryczny

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

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

Allopurinol - erythrodermia

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

Metoklopramid - reakcja nadwrażliwości

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

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

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

Golimumab – sarkoidoza

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

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

Sulfasalazyna – zespół Lyella

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

Na zakończenie dwa zgłoszenia od pacjentów o nieco innym charakterze.

Evra - reakcja nadwrażliwości

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

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

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

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

Takrolimus w maści

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

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

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

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

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

Wyboru przypadków dokonała Agata Maciejczyk

Zasadność i bezpieczeństwo suplementacji witaminą B6. Przegląd wybranych danych

The rationale and safety of vitamin B6 supplementation.

Overview of selected data

Mirosław Gospodarczyk

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

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

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

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

Suplementacja osób bez ryzyka hipowitaminozy B6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suplementacja osób z czynnikami ryzyka hipowitaminozy B6

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

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

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

Podsumowanie

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

Piśmiennictwo:

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

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

Mirosław Gospodarczyk

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

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

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

Streszczenie: W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 2017 r.

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

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

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

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium glucose cotransporter 2- SGLT2*) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. W marcu 2016 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla kanagliflozyny poinformował Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicine Agency – EMA*) o około dwukrotnym wzroście przypadków amputacji kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi) u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, stwierdzonym podczas prowadzonego obecnie i sponsorowanego przez posiadacza pozwolenia badania dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych CANVAS. Ponadto analiza trwającego badania CANVAS-R obejmującego nerki, z udziałem podobnej liczby pacjentów jak w przypadku badania CANVAS, również wykazała wzrost liczby przypadków amputacji w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

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

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

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

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

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

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

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

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

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Komitet PRAC stwierdził, iż korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian w sposobie stosowania leku (zwykle chodzi o ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Anagrelide (PSUSA/0000208/201609)

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

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

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

Atazanavir, cobicistat (PSUSA/00010404/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Evotaz**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną siarczan atazanawiru i kobicystat, wskazanego w leczeniu, skojarzonym z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, dorosłych zakażonych wirusem HIV-1, bez znanych mutacji związanych z opornością na atazanawir.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) w celu dodania informacji, że atazanawir przenika do mleka ludzkie-

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

Bedaquiline (PSUSA/00010074/201609)

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

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

Brimonidine (PSUSA/00010093/201608)

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

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

Brivaracetam (PSUSA/00010447/201607)

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

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

Busulfan (PSUSA/00000464/201607)

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

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

Cobimetinib (PSUSA/00010450/201608)

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

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

Krwotok

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

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

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

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

Dabrafenib (PSUSA/00010084/201608)

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

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

Daptomycyn (PSUSA/00000931/201609)

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

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

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

Denosumab

(PSUSA/00000954/201609)

(PSUSA/00009119/201609)

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

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

Deferiprone (PSUSA/00000940/201608)

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

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

Desloratadine (PSUSA/00000962/201607)

Desloratadine, pseudoephedrine

(PSUSA/00000963/201607)

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

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

Dinutuximab (PSUSA/00010420/201608)

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

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

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

Dulaglutide (PSUSA/00010311/201609)

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

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

Eftrenonacog alfa (PSUSA/00010499/201609)

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

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

Guanfacine (PSUSA/00010413/201609)

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

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

Ingenol mebutate (PSUSA/00010035/201607)

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

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

Naltrexone, bupropion (PSUSA/00010366/201609)

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

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

Panobinostat (PSUSA/00010409/201608)

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

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

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

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/201609)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, wskazanego w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz chłoniaka Hodgkina u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych sarkoidozy – choroby immunologicznej, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne, z częstością występowania „rzadko”.

Regorafenib (PSUSA/00010133/201609)

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

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

Rivaroxaban (PSUSA/00002653/201609)

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

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

Rotavirus vaccine monovalent (PSUSA/00002665/201607)

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

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

Telbivudine (PSUSA/00002880/201608)

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

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

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

Teriflunomide (PSUSA/00010135/201609)

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

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

Trabectedin (PSUSA/00003001/201609)

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

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

Vemurafenib (PSUSA/00009329/201608)

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

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

Zoledronic acid (PSUSA/00003149/201608)

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

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

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

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

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Komitet PRAC stwierdził, iż korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian w sposobie stosowania leku (zwykle chodzi o ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Cetirizine, pseudoephedrine (PSUSA/00000629/201608)

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

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

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

stością występowania określoną jako „nieznana”: duszność;

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

Chlorquinaldol, promestriene (PSUSA/00009272/201609)

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

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

Finasteride (PSUSA/00001392/201608)

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

Produkty zawierające 5 mg finasterydu:

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

Produkty zawierające 1 mg finasterydu:

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

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

Meloxicam (PSUSA/00010474/201607)

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

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

Ropinirole (PSUSA/00002661/201607)

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

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

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

Trimetazidine (PSUSA/00003043/201608)

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

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

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

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

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

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

Kwestie związane z bezpieczeństwem:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Materiały źródłowe:

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

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

Julita Włosowska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

Izabela Domalewska-Pawluczuk

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

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

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

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

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

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

W dniu 1 kwietnia 2016 r. na wniosek Hiszpańskiej Agencji Leków (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) na podstawie artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE rozpoczął się przegląd produktów leczniczych zawierających wankomycynę.

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę zostały dopuszczone do obrotu w latach 50-tych dwudziestego wieku. Obecnie są zarejestrowane w UE pod wieloma nazwami handlowymi na podstawie procedury narodowej oraz procedur europejskich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zostaną również odpowiednio zaktualizowane druki informacyjne dla produktów leczniczych zawierające wankomycynę

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

Informacje dla pacjentów:

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

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej:

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę w postaci roztworu podawanego drogą infuzji:

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

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

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

Produkty lecznicze zawierające wankomycynę w postaci kapsułek:

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

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

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

Materiały źródłowe:

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

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

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

Zgłaszanie niepożądanych działań leków

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

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

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

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

Jednocześnie przypominamy, że formularze opracowane przez Urząd nie są obowiązkowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

- wymienione inicjały, płeć, wiek lub masę ciała pacjenta - wystarczy jedna z tych danych,
- wymienioną jedną nazwę leku - nazwę firmową lub nazwę powszechnie stosowaną,

- wymienioną co najmniej jedną reakcję niepożądaną,
- podane imię, nazwisko i dane do kontaktu osoby zgłaszającej przypadek,
- podpis - o ile zgłoszenie nie jest przekazywane elektronicznie.

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

Zgłoszenia można dokonać pocztą tradycyjną, pocztą elektroniczną lub przez aplikację mobilną na telefon. Pacjenci mają dodatkowo możliwość zgłosić działanie niepożądane przez telefon. Niestety, nie ma jeszcze możliwości przekazywania zgłoszeń bezpośrednio przez internet.

Każde zgłoszenie ma dla nas wartość, pozwala na uzupełnienie wiedzy o lekach dostępnych w Polsce - zarówno tych od dawna stosowanych jak i nowych.

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

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

Leki onkologiczne

Drugs In The Environment Part 5*

Oncology drugs

Małgorzata Staninska

Słowa kluczowe: leki przeciwnowotworowe, leki cytotoksyczne, leki cytostatyczne, środowisko, woda powierzchniowa, ścieki, oczyszczalnie ścieków

Streszczenie: Leki przeciwnowotworowe, ich metabolity i produkty transformacji pojawiły się jako nowe zanieczyszczenie wody. Obecność tych substancji w środowisku budzi obawy, szczególnie dlatego, że mogą wywoływać niepożądane efekty w środowisku i zdrowiu człowieka. Przedstawiony przegląd literatury jest skierowany na ich obecność i losy w środowisku oraz specyficzne ryzyko.

Key words: anticancer drugs, cytotoxic drugs, cytostatic drugs, environment, surface water, wastewater, wastewater treatment plant (works)

Summary: Anticancer drugs, their metabolites and transformation products have emerged as a new water contaminants. The occurrence of these substance in the environment is of great concern, especially as they may induce adverse effect on environment and human health. This review targets their occurrence, fates and specific risk.

Wprowadzenie

Rak/nowotwór złośliwy jest jedną z wiodących przyczyn zachorowań i śmiertelności na świecie z około 14 milionami nowych przypadków w 2012. Oczekuje się, że liczba nowych przypadków wzrośnie o 70% w ciągu następnych dwóch dekad. 8 milionów zgonów w 2015 było spowodowanych chorobą nowotworową [1]. Leki przeciwrakowe/przeciwnowotworowe są używane w chemioterapii do walki z rakiem. Większość z nich zabija komórki lub kontroluje ich mnożenie się, głównie przez różne mechanizmy od-

działywania z DNA. Leki te mogą również powodować niepożądane efekty w zdrowych komórkach i być potencjalnie immunosupresyjne dla ludzi i zwierząt. Niektóre leki przeciwnowotworowe wykazują potencjał rakotwórczy, teratogeny i/lub mutageny [2]. Leki stosowane w terapii raka posiadają o wykazywanie specyficznego ryzyka dla niecelowanych organizmów wodnych. W literaturze najczęściej używa się terminów leki cytotoksyczne lub cytostatyczne dla ogólnego określenia leków przeciwnowotworowych. Jednak różnią się one znacznie mechanizmem działania (tabela 1) [3].

Tabela 1. Klasyfikacja leków przeciwnowotworowych [3].

Grupa	Mechanizm działania	Opis mechanizmu działania
Leki cytotoksyczne bezpośrednio oddziałujące z DNA	Leki alkilujące	Jedna lub więcej grup nukleofilowych zostaje przyłączona do DNA hamując lub wpływając na transkrypcję
	Związki kompleksowe platyny	Tworzenie wiązań pomiędzy związkami platyny a nicią DNA
	Leki interkalujące	Powodują pęknięcia pojedynczej nici DNA
Leki cytotoksyczne niebezpośrednio oddziałujące z DNA	Antymetabolity	Strukturalne analogi puryny, pirymidyny lub kwasu foliowego blokujące działanie enzymów uczestniczących w syntezie DNA
	Cytotoksyczne antybiotyki	Wnikają pomiędzy pary zasad w podwójnej helisie DNA
	Inhibitory wrzeciona mitotycznego	Uniemożliwiają prawidłowe rozdzielanie chromosomów przez zahamowanie procesu tworzenia się wrzeciona mitotycznego
	Inhibitory topoizomerazy	Blokują skręcenie podwójnej helisy DNA
Leki cytostatyczne	Inhibitory kinaz białkowych	Oddziałują z kinazami białkowymi, które biorą udział w wielu procesach biologicznych
	Przeciwciała monoklonalne	Blokują receptory komórek nowotworowych

Jak dotąd poczyniono pewne wysiłki w celu scharakteryzowania potencjalnego ryzyka wynikającego z obecności w środowisku leków przeciwnowotworowych. Publikacje świadczące o wykryciu tych leków w środowisku wodnym zaczęły pojawiać się w późnych latach osiemdziesiątych. Od tamtej pory wykrywano w środowisku wodnym różne leki przeciwnowotworowe w stężeniach równych lub mniejszych niż ng/L. Późniejsze wysiłki naukowców wiązały się ze scharakteryzowaniem obecności i losów leków przeciwnowotworowych w środowisku [2].

Właściwości fizyko-chemiczne leków przeciwnowotworowych pozwalają przewidzieć ich losy w środowisku

Macierzysta substancja farmaceutyczna i jej metabolity przechodzą przez serię fizycznych, chemicznych i biologicznych przemian w środowisku, takich jak rozcieńczenie, hydroliza, fotoliza, adsorpcja do zawiesin i osadów, biodegradacja i bioakumulacja. Różne procesy biotyczne/abiotyczne powodują powstawanie substancji chemicznych o nowych właściwościach. Analizując parametry fizyko-chemiczne leków przeciwnowotworowych możemy przewidzieć ich losy w środowisku. Niski współczynnik podziału oktanol/woda ($K_{ow} 10^{-0,89}$) 5-fluorouracylu (5-FU) sugeruje małą adsorpcję do zawiesiny w wodzie, ale wysoką mobilność w układzie osad/gleba ($K_{oc} = 8$). Mało prawdopodobne jest aby 5-FU podlegał bezpośredniej fotolizie w naturalnym świetle ($UV_{max} = 266$ nm) lub akumulował się w organizmach wodnych (niskie BCF)[4]. Symulację środowiskowej transformacji 5-FU i jego proleku kapecytabiny (CAP) przeprowadzono w serii eksperymentów biodegradacji i fotodegradacji, CAP okazał się bardziej odporny na oba procesy z czego można wnioskować, że będzie on trwalszy w środowisku [5]. Zgodnie z tym oczekiwaniem w badaniu [7] CAP został oznaczony w stężeniu powyżej 100 ng/L w próbkach ścieków szpitalnych i wpływów do oczyszczalni ścieków, natomiast 5-FU nie został wykryty lub jego stężenie było w dolnym zakresie ng/L [7]. W przeciwieństwie do 5-FU, cyklofosfamid (CP) i ifosfamid (IF) łatwo dysocjują w formy jonowe w warunkach środowiska ($pH \sim 7$). Naturalna fotoliza obu substancji jest minimalna ($UV < 290$ nm) i może zachodzić jedynie w płytkiej wodzie [4].

Losy leków przeciwnowotworowych w miejskim systemie wody

Stężenia wybranych leków przeciwnowotworowych były badane w systemie ścieków w Hiszpanii. Próbki wody pobierano z wypływów głównego szpitala w Gironie, wpływów/wypływów do/z głównej oczyszczalni w Gironie jak i również w rzece Ter, która jest odbiorcą wody z oczyszczalni ścieków.

Prawie we wszystkich analizowanych próbkach winkrystyna (VIN) i ifosfamid (IF) nie zostały wykryte lub były obecne poniżej limitu oznaczalności.

Tamoksyfen (TAM) został oznaczony we wszystkich badanych próbkach i w wyższych stężeniach (do 170, 51 i 42 ng/L w wypływach ze szpitala, miejskich wpływach i wypływach) niż odnotowane wcześniej w literaturze (do 8,2 ng/L i 0,28 ng/L w szpitalnych i miejskich ściekach oraz do 42 ng/L w miejskich wypływach). TAM nie został usunięty ze ścieków w procesie oczyszczania, ponieważ jego stężenie w miejskich wpływach i wypływach niewiele się zmieniło. W próbkach wody z rzeki stężenie TAM wynosiło od 12 do 36 ng/L [6].

Cyklofosfamid został znaleziony w próbkach od braku oznaczenia do 43 ng/L w wypływach ze szpitala, od 8 do 26 ng/L w wpływach, od 8 do 25 w wypływach i od 0 do 20 ng w próbkach wody z rzeki. Podobnie jak w przypadku TAM jego stężenie niewiele się zmienia w próbkach wody wpływającej i wypływającej z oczyszczalni ścieków. Te oznaczenia potwierdzają poprzednie badania, świadczące o tym, że TAM nie jest eliminowany z wody w tradycyjnych oczyszczalniach ścieków [6].

Docetaksel (DOC) był jedynym lekiem oznaczonym w wyższym stężeniu we wpływach ścieków niż w wypływach ze szpitala. Takie szczególne zachowanie może być wytłumaczone wolnym metabolizmem leku w organizmie człowieka. Około 80% jest wydalanego w ciągu 48 h w formie nieaktywnych metabolitów i małej ilości niezmienionej substancji. W konsekwencji pacjent wydalą lek już w domu.

Paklitaksel (PAC) był wykrywany głównie w próbkach pobranych z szpitalnych wpływów. Szybka eliminacja leku z organizmu człowieka (mniej niż 27 h), powoduje, że PAC osiąga ścieki szpitalne nim pacjent opuści szpital [6].

Podobne stężenia metotreksatu [MTX] oznaczono w wypływach ze szpitali („nie wykryte” do 19 ng/L) i wpływach ścieków („nie wykryte” do 23 ng/L)[6].

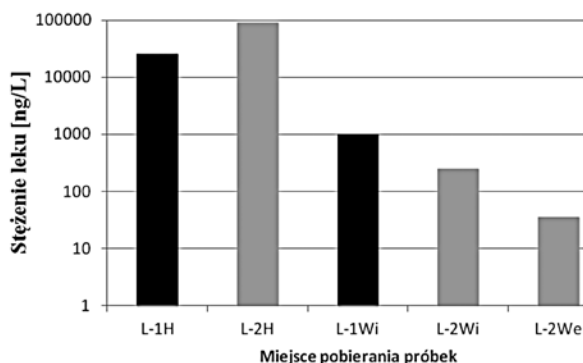
Stężenie leków przeciwnowotworowych w ściekach/wodzie jest funkcją różnych zmiennych

Analizy [6] przeprowadzone w ciągu trzech miesięcy (listopad, grudzień, styczeń) wykazały najniższe stężenia farmaceutyków oznaczone w próbkach pobranych w grudniu, a najwyższe w styczniu - możliwy wpływ świąt Bożego Narodzenia [6]. W badaniu [7] przeprowadzonym w Hiszpanii (Barcelona) i Słowenii (Lublana) mierzone stężenia leków przeciwnowotworowych, ich metabolitów i produktów transformacji były wyższe w próbkach ścieków pobranych w Słowenii, w obu kampaniach (styczeń i czerwiec), we wszystkich punktach próbkowania. W Słowenii odnotowano wzrost całkowitego stężenia badanych substancji w kolejności: wypływy szpitalnych ścieków > wpływy do oczyszczalni ścieków > wypływy z oczyszczalni ścieków, podczas gdy stężenia w próbkach w Hiszpanii były podobne we wszystkich wpływach i wypływach (rycyna 1 i rycyna 2). Nie odnotowano zasadniczych różnic w próbkach pobranych w Lublanie w styczniu i czerwcu. Natomiast próbki pobrane w Barcelonie w styczniu i czerwcu różniły się stężeniami, z wyjątkiem

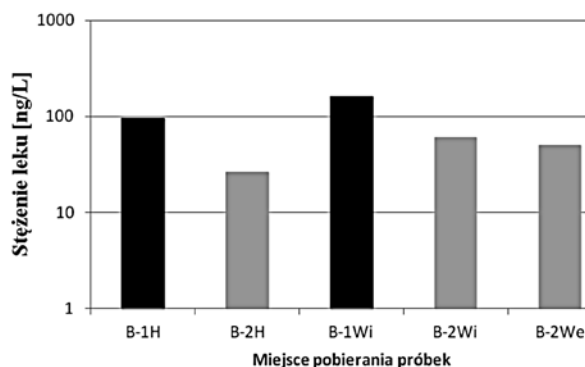
5-FU i TAM, niższe stężenia w próbkach pobranych latem zarówno ze ścieków szpitalnych i wpływów do oczyszczalni ścieków mogą być związane z większą degradacją związaną z wyższymi letnimi temperaturami. CP wykryto we wszystkich słowniskich próbkach i dwóch hiszpańskich próbkach (B-1H i B-1Wi) pobranych w styczniu, podczas gdy stężeni IF było poniżej limitu wykrywalności tylko w szpitalnej próbce w Słowenii (LH1). Zgadza się to z faktem, że CP jest podawany częściej niż IF w związku z mniejszymi efektami ubocznymi podania leku [7].

Stężenia leków przeciwnowotworowych oznaczone w wodzie powierzchniowej

Obecności leków przeciwnowotworowych w wypływach ze szpitali (ściekach szpitalnych) raportuje wzrastająca liczba badań. W niektórych badaniach oznacza się także leki cytotoksyczne i cytostatyczne we wpływach i wypływach do/z oczyszczalni ścieków. W kilku badaniach zmierzono stężenie leków przeciwnowotworowych w wodzie powierzchniowej (tabela 2) [8].



Rycina 1. Stężenia leków przeciwnowotworowych w różnych próbkach wody (Słowenia {Lublana}). Czarne słupki oznaczają próbki pobrane w styczniu. Szare słupki oznaczają próbki pobrane w czerwcu. H – ścieki szpitalne, Wi – wpływy do oczyszczalni ścieków, We – wpływy z oczyszczalni ścieków [7].



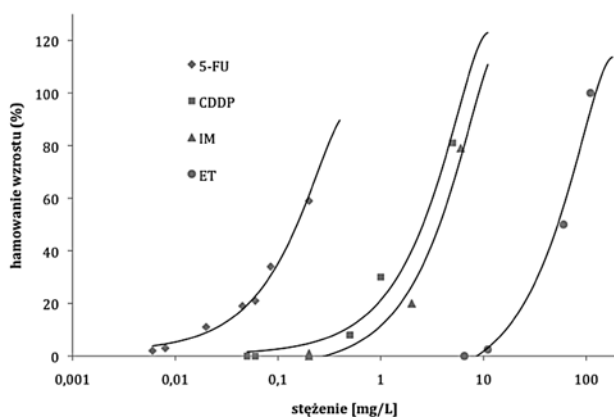
Rycina 2. Stężenia leków przeciwnowotworowych w różnych próbkach wody (Hiszpania {Barcelona}). Czarne słupki oznaczają próbki pobrane w styczniu. Szare słupki oznaczają próbki pobrane w czerwcu. H – ścieki szpitalne, Wi – wpływy do oczyszczalni ścieków, We – wpływy z oczyszczalni ścieków [7].

Tabela 2. Stężenia leków przeciwnowotworowych w ściekach i wodzie powierzchniowej [8].

Lek	Stężenie ng/L			
	Wpływy szpitalne	Wpływy do oczyszczalni ścieków	Wpływy z oczyszczalni ścieków	Woda powierzchniowa
Cyklofosfamid	<2-45000	<6-143	<6-20	2,2-10,1
Ifosfamid	<2-10,647	<0,3-13,100	1,2-2900	<0,5-41
Gemcytabina	<0,9-38	9,3	7,0	2,4
Cytarabina		9,2	14	13
Bleomycyna			11-19	<5-17
Tamoksyfen			42-740	25

Pozostałości leków przeciwnowotworowych występują w środowisku jako mieszanina substancji macierzystych i ich metabolitów

Chociaż stężenie pozostałości leków przeciwnowotworowych w środowisku jest niskie, ich obecność jako mieszaniny substancji może wpływać na organizmy w stężeniach niższych niż stężenie pojedynczej substancji. Ostatnio kilka badań skupiało się na poznaniu łączonego toksycznego i genotoksycznego efektu różnych leków przeciwnowotworowych, głównie wpływu dwuskładnikowych mieszanin na różne organizmy wodne [9,10,11,12] i komórki w badaniach *in vitro* [9, 11,13,14].



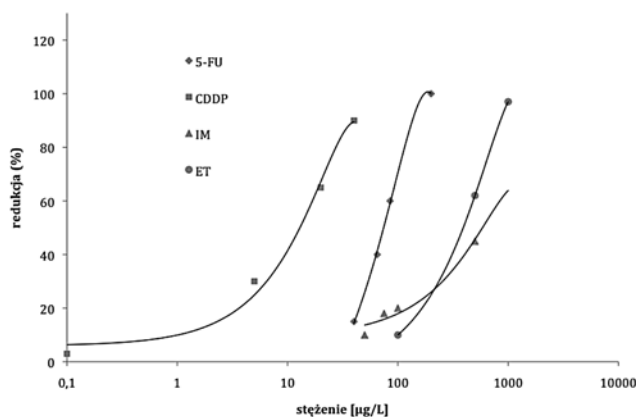
Rycina 3. Toksyczny wpływ leków przeciwnowotworowych na zielone algi *Pseudokirchneriella subcapitata* [10].

Badania toksyczności czterech leków przeciwnowotworowych {5-FU, cisplatyny (CDDP), etopozyd (ET) i imatynibu (IM)} i ich dwuskładnikowych mieszanin na dwa gatunki fitoplanktonu: algi *Pseudokirchneriella subcapitata* i sinic *Synechococcus leopoliensis* wykazały, że indywidualnie najbardziej toksyczny był 5-FU, a następnie CDDP, IM i ET (rycina 3), ostatni z nich był toksyczny tylko dla *Pseudokirchneriella subcapitata*. Efekt synergiczny zaobserwowano dla mieszanin 5-FU+CDDP i 5-FU+IM natomiast efekt antagonistyczny dla mieszaniny CDDP+ET. Eukariotyczne zielone algi były bardziej wrażliwe, niż prokariotyczne sinice, na działanie leków przeciwnowotworowych, każdego indywidualnie i w mieszaninie [10].

Wyniki badania pokazały, że dane dotyczące toksyczności pojedynczej substancji nie przekładają się na oszacowanie toksyczności mieszaniny leków przeciwnowotworowych i skłoniły badaczy to przeprowadzenia dalszych eksperymentów z użyciem mieszaniny trzech leków przeciwnowotworowych 5-FU

+ ET + IM [12]. Wyniki tego badania wykazały, że testowana mieszanina powoduje efekt dodatkowy lub synergiczny na hamowanie wzrostu. Dla mieszaniny osiągnięto te same skutki toksyczne, jak dla jednostkowej ekspozycji, ale w znacznie niższych stężeniach każdej substancji indywidualnie.

Uzyskane rezultaty zyskują na znaczeniu szczególnie w przypadku wypływów ze szpitali/ścieków szpitalnych będących mieszaniną różnych farmaceutyków, dlatego nie mogą być wykluczone działania toksyczne na fitoplankton [12]. Podobną kolejność zwiększającego się indywidualnego potencjału toksycznego leków przeciwnowotworowych uzyskano badając wpływ 5-FU, CAP, CDDP, DOC, DOX (doksorubicyna), ET, IM na *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*, *Brachionus calyciflorus*, i *Thamnocephalus platyurus*. DCCP i 5-FU okazały się najbardziej toksyczne dla wszystkich testowanych organizmów podczas przewlekłej ekspozycji (rycina 4). DOX ulega degradacji pod wpływem światła i był użyty tylko w eksperymencie z użyciem *Brachionus calyciflorus* przeprowadzonym w ciemności [15].

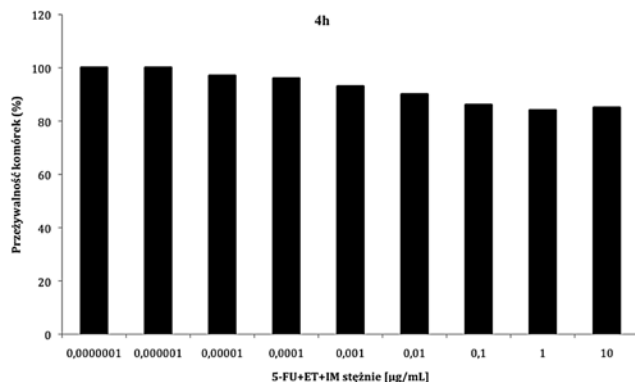


Rycina 4. Ekspozycja 5-FU, CDDP, IM, ET na *Daphnia magna*. Krzywa stężenie/efekt [15].

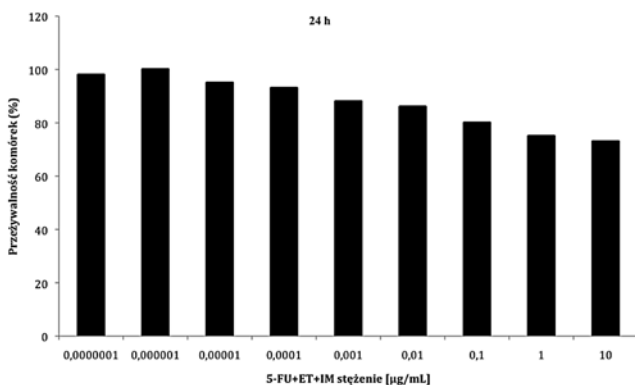
Gajski i wsp. [13, 14] scharakteryzowali profil toksykologiczny trzech leków przeciwnowotworowych 5-FU, CDDP, ET na podstawie wyników badań *in vitro* na komórkach z wątroby danio pręgowanego (ZFL), ludzkich komórkach raka wątroby (HepG2) i ludzkich limfocytach (HPBLs). Wiadomo, że oddziaływania między substancjami chemicznymi, a komórkami mogą silnie zależeć od tego czy mamy do czynienia z komórką zdrową czy chorą. Działania niepożądane leków przeciwnowotworowych mogą ujawnić się również w niecelowanych komórkach, dlatego tak ważne są badania w obu przypadkach (celowanych i niecelowanych komórkach). Zależna od dawki i czasu cytotoxyczność została potwierdzona w trzech badanych modelach. Wyznaczono wartości

IC50 oznaczające stężenie leku hamujące wzrost komórek w 50%. 5-FU wykazał najmniejszą cytotoksyczność we wszystkich trzech liniach komórkowych. Komórki ZFL były bardziej wrażliwe na ekspozycję ET niż komórki HepG2 po 48 i 72 godzinach, w przypadku CDDP, komórki ZFL były mniej wrażliwe na jego ekspozycję niż komórki HepG2 [13]. Kontynuacja badań [14] wykazała dodatkową i/lub synergiczną aktywność mieszaniny leków przeciwrakowych i prowadzi do podobnych wniosków jak w badaniu [10]. Przeżywalność komórek HPBLs znacząco spadła po zastosowaniu mieszaniny 5FU + ET +IM wskazując na jej działanie cytotoksyczne (rycina 5 i rycina 6). Mieszanina wykazała również znaczne działanie genotoksyczne nawet w stężeniach o małym znaczeniu środowiskowym.

Wyniki tych badań otwierają dyskusję o negatywnych wpływie pozostałości leków przeciwrakowych na środowisko, a w szczególności na środowisko wodne. Należy pamiętać, że celem leków przeciwnowotworowych jest DNA, a efekty działania nie są ograniczone tylko do komórek rakowych. Celem stosowania leków przeciwrakowych jest zabicie komórek lub zahamowanie ich wzrostu co jest związane ze zniszczeniami w obrębie genomu [14].



Rycina 5. Przeżywalność komórek HPBLs po 4 godzinach ekspozycji na mieszaninę zawierającą 5-FU + ET +IM [14].



Rycina 6. Przeżywalność komórek HPBLs po 24 godzinach ekspozycji na mieszaninę zawierającą 5-FU + ET +IM [14].

Dostępne są również wyniki badań ekotoksyczności i genotoksyczności nie tylko CP i IF indywidualnie, ale również ich metabolitów i produktów transformacji. Karboksycyklofosfamid (CPCOOH), ketocyklofosfamid (ketoCP) i N-dechloroetylocyklofosfamid były testowane indywidualnie oraz w mieszaninie [11]. CP i FP pojedynczo w stężeniu do 320 mg/L nie hamowały wzrostu *P. subcapitata* i *S. leopoliensis*. Wśród metabolitów/produktów transformacji tylko CPCOOH znacząco hamuje wzrost sinic, mimo że wszystkie analizowane substancje mają podobną strukturę chemiczną i podobny potencjalny mechanizm działania. Uzyskane wyniki wskazują, że CPCOOH stwarza większe zagrożenie dla fitoplanktonu niż substancja macierzysta. Jak dotąd tylko CPCOOH jest jedynym z grupy metabolitów/produktów transformacji cyklofosfamidu oznaczonym w ściekach szpitalnych w Hiszpanii, nie ma natomiast żadnych doniesień o jego obecności w wodach powierzchniowych. Ograniczenia wynikające z używanego sprzętu i metody analizy nie pozwoliły na oznaczenie jego stężenia w ściekach szpitalnych, a tylko na stwierdzenie jego obecności. Ten sam rząd wielkości uzyskano dla ekotoksyczności mieszaniny CP + IF + CPCOOH + ketoCP + NdCP oraz CPCOOH indywidualnie. Co więcej, oznaczona eksperymentalnie ekotoksyczność mieszaniny była niższa niż wyznaczona w modelu teoretycznym [11].

Podsumowanie

Konsumpcja leków przeciwnowotworowych wzrasta globalnie, z jednej strony w związku ze zwiększoną liczbą zachorowań na raka wśród ludzi, z drugiej ze względu na lepszą, wcześniejszą diagnostykę i leczenie chorób nowotworowych. Po podaniu pacjentom leków przeciwnowotworowych ich pozostałości, nie metabolizowane, aktywne formy oraz metabolity wchodzą do środowiska wodnego wraz ze ściekami szpitalnymi i komunalnymi. W środowisku pozostałości leków przeciwnowotworowych są najczęściej obecne w niskich stężeniach (ng/L). Jednakże w związku z ich mechanizmem działania, większość z nich jest genotoksyczna, rakotwórcza, mutagenna i/lub teratogenna; stąd mogą powodować działania niepożądane u organizmów wodnych, szczególnie w wyniku długotrwałej ekspozycji.

Głównym źródłem pozostałości leków przeciwnowotworowych są ścieki szpitalne, najczęściej uwalniane do systemu ścieków bez żadnego wstępnego oczyszczania przed osiągnięciem miejskich oczyszczalni ścieków. Badania wykazały, że większość z tych substancji jest odporna na biodegradację i nie może zostać usunięta w tradycyjnych, miejskich oczyszczalniach ścieków. W związku z tym prawdopodobieństwo, że pozostałości leków przeciwnowotworowych pozostają aktywne i przedostaje się do wody powierzchniowej, jest duże. Różne rodzaje oddziaływań pomiędzy pozostałościami leków przeciwnowotworowych w mieszaninie zostały zaobserwowane w zależności od rodzaju i stężenia każdej z substancji w mieszaninie. Dostępne informacje, o chemodynamice leków przeciwnowotworowych w naturalnej wodzie, ważnych metabolitach i produktach transformacji środowiskowej, są ograniczone. Potrzebne są solidne dane dotyczące ekotoksyczności, aby w przyszłości poprzez lub wykluczyć tezę dotyczącą długotrwałego efektu w ekosystemach. Obiecującą alternatywą na przyszłość może być oddzielanie ścieków pochodzących ze szpitali połączone z innowacyjnymi i tanimi technologiami ich oczyszczania [9]. Ponadto jeśli nawet rozwiną się bardziej selektywne sposoby leczenia (np. przeciwciała lub leki celowane), podstawowy schemat leczenia pozostanie prawdopodobnie związany z klasycznymi lekami cytotoksycznymi [16].

Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. Toolaram AP, Kümmerer K i wsp. Environmental risk assessment of anti-cancer drugs and their transformation products: A focus on their genotoxicity characterization-state of knowledge and short comings. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2014;760:18-35.
3. Besse JP, Latour JF i wsp. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environ Int.* 2012;39:73-86.
4. Zhang J, Chang VW i wsp. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: a review. *Sci Total Environ.* 2013;445-446:281-298.
5. Kosjek T, Perko S i wsp. Fluorouracil in the environment: analysis, occurrence, degradation and transformation. *J Chromatogr A.* 2013;1290:62-72.
6. Ferrando-Climent L, Rodriguez-Mozaz S i wsp. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ Pollut.* 2014;193:216-223.
7. Isidori M, Lavorgna M i WSP. Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain. *Environ Pollut.* 2016;219:275-287.
8. Booker V, Halsall C i wsp. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. *Sci Total Environ.* 2014;473-474:159-170.
9. Novak M, Žegura B i WSP. Cytotoxicity and genotoxicity of anticancer drug residues and their mixtures in experimental model with zebrafish liver cells. *Sci Total Environ.* 2017;601-602:293-300
10. Brezovsek, P, Elerse, T i wsp. Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis*. *Water Res.* 2014;52:168-177.
11. Cesen, M, Elerse, T i wsp. Ecotoxicity and genotoxicity of cyclophosphamide, ifosfamide, their metabolites/transformation products and their mixtures. *Environ. Pollut.* 2016;210:192-201.
12. Elerse, T, Milavec i wsp. Toxicity of the mixture of selected antineoplastic drugs against aquatic primary producers. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2016;15:14780-14790.
13. Gajski, G, Geric, M i wsp. Genotoxic potential of selected cytostatic drugs in human and zebrafish cells. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2016;23:14739-14750.
14. Gajski, G., Geric i wsp. Combined cyto/genotoxic activity of a selected antineoplastic drug mixture in human circulating blood cells. *Chemosphere* 2016;165:529-538.
15. Parella A, Lavorgna i wsp. Acute and chronic toxicity of six anticancer drugs on rotifers and crustaceans. *Chemosphere* 2014;116:59-65.
16. Nussbaumer S, Bonnabry P i wsp. Analysis of anticancer drugs: a review. *Talanta.* 2011;85(5):2265-2289.

*Cykl artykułów "Losy leków w środowisku" 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

Immunocytkiny: nowe kierunki w leczeniu nowotworów i wygaszaniu stanów zapalnych

Immunocytokines: new directions in cancer pharmacotherapy and silencing of inflammatory reactions

Prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak

Słowa kluczowe: Immunocytkiny, terapeutyczne cytokiny interleukiny, terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, terapie przeciwnowotworowe, czerniak, rak nerki RCC, choroba reumatyczna RA, choroba Leśniowskiego-Crohna, zapalenie jelit IBV

Streszczenie:

W arsenale biopreparatów związanych z aktywnością naturalnych cytokin, produkowanych przez organizm człowieka, aktualnie znajdują się trzy typy specyfików: (i) rekombinowane cytokiny, (ii) terapeutyczne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko poszczególnym cytokinom, (iii) immunocytkiny (fuzja: cytokina-przeciwciało). Immunocytkiny jako biofarmaceutyki zostały zaprojektowane celem uzyskania wybiórczego (lokalnego) działania egzogennie podanej cytokiny w organizmie człowieka. Głównym celem terapeutycznym immunocytkin jest aktywacja odpowiedzi immunologicznej w terapiach przeciwnowotworowych. Do największych sukcesów immunoterapii z udziałem immunocytkin w onkologii można zaliczyć skuteczność immunocytkiny interleukinowej IL2 w uzyskiwaniu remisji czerniaka i raka nerek. Skuteczność farmakologicznego działania immunocytkin w znacznym stopniu zależy od właściwego dotarcia tych biospecyfików do miejsca patologii.

Key words: Immunocytokines, therapeutic interleukin cytokines, therapeutic monoclonal antibodies, cancer pharmacotherapy, melanoma, renal cell carcinoma RCC, rheumatoid arthritis RA, Crohn disease, inflammatory bowel disease IBD

Summary:

Biopharmaceuticals related to the activity of cytokines naturally produced by human organism can be divided into three groups: (i) recombinated cytokines, (ii) therapeutic monoclonal antibodies directed against specific cytokines, (iii) immunocytokines (fused cytokine-antibody). Immunocytokines are created as biopharmaceuticals, locally and specifically modulating the action of cytokines given exogenously. The current goal of immunocytokine therapy is activation of the immune response during cancer therapies. Effective immunotherapies in melanoma, renal cell carcinoma (RCC) and rheumatoid arthritis (RA) are considered the most successful immunotherapies applying IL2 interleukin immunocytokine. Therapeutic effectiveness of immunocytokines is mostly related to the proper targeting of the site of pathologies with these biopharmaceuticals.

Skróty:

ADCC (*antibody-dependent cell cytotoxicity*): cytotoksyczność zależna od przeciwciał;

BCG: [bakterie] *Bacillus Calmette-Guérin*;

GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony stimulating factor*): czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów;

GVL (*graft versus leukemia*): [reakcja] przeszczep przeciwko białaczce;

IBV (*inflammatory bowel disease*) zapalenie jelit;

ICs: immunocytkiny;

MDD (*major depressive disorder*): depresja;

NH (*non Hodgkin*): ziarnica NH;

NSCL (*non-small cell lung*) niedrobnokomórkowy rak płuc;

RAGE (*advanced glycation end products*): końcowe produkty zaawansowanej glikacji;

RCC (*renal cell carcinoma*): rak nerki;

TLR (*toll-like receptors*): receptory typu Toll, t-mAbs (*therapeutic monoclonal antibodies*); terapeutyczne przeciwciała monoklonalne;

TNF (*tumor necrosis factor*): czynnik martwicy (nekrotyczny) nowotworów.

Wprowadzenie

Stany zapalne i szok tlenowy towarzyszące wielu przewlekłym schorzeniom wymagają interwencji farmakologicznej z uwagi na groźące konsekwencje kardiologiczne i neurologiczne przedłużającego się zapalenia. Jednak w immunoterapii nowotworów *musi* dojść do pobudzenia immunologicznego, ponieważ sama choroba nowotworowa może prowadzić do immunosupresji. W efekcie po-

dawania chemioterapii lub naświetleń może dojść do hamowania odporności wrodzonej, co jest zdecydowanie niekorzystne dla zwalczania nowotworu [1]. W strategii aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej zaproponowano stymulację składników odporności wrodzonej, jak np. komórek NK, oraz wzmocnienie reakcji specyficznych, np. cytotoksyczności zależnej od przeciwciał ADCC (*antibody-dependent cell cytotoxicity*).

Kliniczne zastosowanie znalazły już cztery typy immunoterapii [2]:

- allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w białaczkach, z wykorzystaniem efektu GVL (*graft versus leukemia*);
- terapeutyczne przeciwciała monoklonalne t-mAbs (*therapeutic monoclonal antibodies*) skierowane przeciw nowotworowi, skuteczne dzięki wywołaniu reakcji ADCC;
- dopęcherzowe podawanie BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) w płaskonabłonkowym raku pęcherza, aktywujące receptory TLR (*toll-like receptors*) limfocytów;
- podawanie IL-2 w nowotworach nerek i czerniaku. Terapia oparta na podawaniu IL-2 jest jedną z najwcześniej zaaprobowanych immunoterapii, z uwagi na zdolności tej cytokiny do stymulacji komórek NK (*natural killers*) i cytotoksycznych komórek T. Ocenia się, że u 5–10% pacjentów z rozpoznaniem metastatycznym czerniakiem lub z nowotworem nerek, którzy otrzymują terapię IL-2, uzyskuje się remisję nowotworu [3,4].

W kolejnych immunoterapiach, w III fazie zaawansowania badań klinicznych, w terapii nerwiaka niedojrzałego (*neuroblastoma*) u dzieci podawane były przeciwciała anti-GD2, łącznie z IL-2-zależnym aktywowaniem komórek NK (*natural killers*) oraz stosowano aktywację monocytów/makrofagów za pomocą czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony stimulating factor*) [2].

Terapeutyczne cytokiny prozapalne i przeciwzapalne

W stanach zmian nowotworowych korzystne może okazać się celowe pobudzenie za pomocą cytokin, takich jak IL-2, TNF- α , IL-12, stymulujących przemieszczanie się limfocytów do miejsca patologii. Cytokina prozapalna TNF- α nie tylko aktywuje układ odpornościowy, lecz również bezpośrednio niszczy komórki nowotworowe [5]. W celach farmakologicznej aktywacji odpowiedzi immunologicznej wytworzono szereg rekombinowanych cytokin (Tabela 1).

Z kolei rozważane jest farmakologiczne stosowanie cytokin o działaniu immunosupresyjnym, immunomodulującym, jak np. IL-4, IL-10, w przewlekłych chorobach reumatycznych, łuszczycy [5].

Stosowanie samych rekombinowanych cytokin jako biofarmaceutyków, szczególnie cytokin prozapalnych, ma poważne ograniczenia. Obecność receptorów cytokinowych na powierzchni wielu typów komórek i tkanek może stanowić zwiększone ryzyko toksycznego działania cytokin terapeutycznych [6]. Należy przy tym podkreślić, że obszerną grupą terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych (t-mAbs-ów) są biospecyfiki wiążące (neutralizujące) cytokiny (Tabela 2).

Tabela 1. Terapeutyczne rekombinowane cytokiny

Cytokina	Nazwa (nazewnictwo oryginalne)	Producent
Interleukina 2 (IL-2)	Aldesleukin/Proleukin	Novartis
Interleukina 11 (IL-11)	Oprelvekin/Neumega	Genetic Inst, Cambridge Mass
Interferon-2 α (IFN- α 2)	Roferon-A	Hoffman-La Roche
Interferon-2 α (IFN- α 2)	Intron-A	Merck & Co
Interferon β (IFN- β)	Betaseron (IFN- β 1b)	Bayer
	Avonex, Rebif (IFN- β 1a)	Biogen
PEG- Interferon β (IFN- β)	PegIntron, Pegasys	Merck & Co
Interferon γ (IFN- γ)	Actimune	InterMune Pharm. Palo Alto CA
Czynnik pobudzający kolonie granulocytów-makrofagów (GM-CSF)	Sargramostin/Leukine	Genzyme
	Leucomax	Novartis
	Filgastrim/Neupogen	Amgen, Ratiopharm
Czynnik martwicy nowotworów TNF α	Tasonermina/Beromun	Boehringer Ingelheim

wg [5, 6]

Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (t-mAbs-y) skierowane przeciw cytokinom

Znane i szeroko stosowane są w farmakoterapii chorób przewlekłych t-mAbs-y skierowane przeciw poszczególnym cytokinom, wydzielanym w nadmiarze w wielu stanach chorobowych. Farmakologia dysponuje bogatym repertuarem t-mAbs-ów anty-TNF (Tabela 2), czyli przeciwciał skierowanych przeciwko zapalnemu czynnikowi TNF w chorobach przewlekłych, jak choroba reumatyczna [7, 8], w chorobie Leśniowskiego-Crohna [9], w zapaleniu jelit IBV (*inflammatory bowel disease*) [10], w łuszczycy i innych schorzeniach. Przykładowo dyskutowane jest stosowanie t-mAbs-ów anty-TNF w depresji MDD (*major depressive disorder*) [11].

Specyfiki te stosowane są już od ponad dekady w chorobie reumatycznej [12], przy czym pacjenci nie zawsze odpowiadają właściwie na podane pierwsze, czy kolejne przeciwciała anty-TNF. W programie GO-AFTER uzyskano klinicznie istotną poprawę u pacjentów otrzymujących łącznie metotreksat i przeciwciała anty-TNF golimumab [8]. Alternatywnie podawane jest inne przeciwciała, niekoniecznie z grupy specyfików anty-TNF. Takim przykładem może być podawanie rituksymabu, przeciwciała anty-CD20 antygeny limfocytów B [7]. Stwierdzono ponadto, że specyfiki anty-TNF mogą mieć różne właściwości *in vivo* i różne działanie terapeutyczne, przykładowo etanercept, rekombinowane dimeryczne białko receptora TNF połączone z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG, jest skuteczny w leczeniu choroby reumatycznej, lecz zawodzi w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna [10].

Próby stosowania farmakologicznych immunomodulatorów w terapiach anty-TNF mają na celu uzyskanie niższego miana przeciwciał neutralizujących biospecyfik (reakcja HAHA), oraz/lub uzyskanie wyższego stężenia leku, niestety nie zawsze z korzyścią dla pacjenta. Przykładem negatywnego doświadczenia jest kontynuowanie podawania tiopuryny i anty-TNF w chorobie Leśniowskiego-Crohna, skutkujące podwyższonym ryzykiem oportunistycznych infekcji, w porównaniu do monoterapii anty-TNF [9]. Ogólnie t-mAbs-y wymienione w Tabeli 2, skierowane przeciw cytokinom lub receptorom cytokin znalazły zastosowanie w terapii schorzeń przewlekłych, jak choroba reumatyczna, łuszczycy, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Castelmansa, i innych [6].

Tabela 2. Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (t-mAbs-y) skierowane przeciw cytokinom

Cytokina	tmAbs-y anty-cytokinowe (nazewnictwo oryginalne)
TNF	Adalimumab/Humira, Infliximab/Remicade, Certolizumab/Ciumzia, Golimumab/Simponi
IL1b	Canakinumab/Ilaris
IL2R*	Daclizumab/Zenapax*
IL12/IL23	Ustekinumab/Stelara
IL17A	Secukinumab/Cosentyx
IL6R*	Tocilizumab/Actemra
IL6	Siltuximab/Sylvant

*receptor interleukiny + przeciwciała skierowane przeciw receptorowi

wg [6]

Immunocytokiny (ICs)

Immunocytokiny (ICs) stanowią nową klasę biofarmaceutyków, których celem jest aktywacja komórek immunokompetentnych w stanach nowotworowych [2]. Dwuskładnikowe ICs stanowią połączenie cytokiny z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw komórkom nowotworowym. Sama idea bifunkcyjnych przeciwciał nie jest nowa: pierwsze rekombinowane bifunkcyjne przeciwciała złączone z interferonem- $\alpha 2$ zostało dopuszczone w 1995 r. w immunoterapii pacjentów z czerniakiem [5]. Zaawansowane badania przedkliniczne oraz kliniczne, głównie na II i III etapie badań, dotyczą już około tuzina fuzjonowanych białek przeciwciała-cytokina (Tabela 3).

Tabela 3. Immunocytokiny na etapie I - III etapu badań klinicznych

Immunocytokina (nazewnictwo oryginalne)	Cel terapeutyczny	Producent
F16-IL2 (Teleukin)	Rak piersi, rak płuc	Philogen
Hu14.18-IL2 (EDM273063)	Czerniak, nerwiak niedojrzały	Merck KGaA
L19-IL2 (Darleukin)	Czerniak, rak nerki, rak trzustki	Philogen
NHS-IL2LT (EMD 521873) (Selektykina)	Guzy lite, niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCL), ziarnica złośliwa (NH)	Merck KGaA
BC1-IL12 (AS1409)	Czerniak	Antisoma/Novartis
NHS-IL12 (hTNT3-IL12, MSB0010360)	Guzy lite	Merck KGaA
L19-TNF (Fibromun)	Czerniak	Philogen

wg [5, 6]

Argumentem przemawiającym za stosowaniem immunocytokin są pomyślnie wyniki uzyskane z eksperymentalnych modeli nowotworowych u zwierząt: przykładowo w mysim modelu nowotworowym podanie 1/20 ilości immunocytokiny IL-12 (tzn. w postaci fuzji z przeciwciałem) jest równie skuteczne jak podanie dwudziestokrotnie większej ilości samej interleukiny IL-12 [13]. Mówiąc precyzyjniej, istnieją przekonujące dowody na lepsze terapeutyczne efekty stosowania immunocytokiny IL-2-przeciwciało, w odniesieniu do podawania osobno cytokiny i przeciwciała [14].

Planowane są również terapie łączone: w przypadku raka nerki, potencjalnym specyfikiem może okazać się immunocytokina utworzona na bazie interferonu γ i przeciwciała skierowanego przeciw antygenowi DC70, biomarkera raka nerki, być może stosowana łącznie z inhibitorem proteasomów, bortezomibem. Stosowanie samego interferonu IFN γ w monoterapii raka nerki RCC (*renal cell carcinoma*) wiązało się z wysoką toksycznością tego biofarmaceutyku, co spowodowało przerwanie II fazy badań klinicznych [4].

Do zjawisk niekorzystnych, związanych z farmakologicznym stosowaniem immunocytokin w terapiach przeciwnowotworowych, należy wywoływanie ciężkich stanów zapalnych całego organizmu. Jak to udokumentowano dla immunocytokiny IL-2, zamiast niszczącego działania na komórki nowotworowe, może zdarzyć się dodatkowo przekierowanie tej cytokiny na komórki posiadające receptory IL-2R [3].

Terapeutyczne stosowanie immunocytokin przypuszczalnie zostanie rozszerzone dla celów nieonkologicznych. Większość tzw. nieonkologicznych immunocytokin, jak np. L19-IL10, F8-IL4, L19-IL2, czy też F8-IL12p40 (naturalnego homodimeru podjednostki p40 tej cytokiny), znajduje się w fazie badań preklinicznych. Jako przeciwciała-nośniki wybrano przeciwciała F8 i L19, skierowane przeciwko izoformie fibronektyny człowieka.

Planowane jest stosowanie immunocytokiny IL-10 (Roche-Glycart) w leczeniu zapalenia jelit IBV (*inflammatory bowel disease*), w chorobie reumatycznej. Wersja F8-IL-10 (dekavil) jest już w fazie II badań klinicznych. Immunocytokina F8-IL4 (tetravil) jest bliska badań klinicznych w farmakoterapii endometriozy i choroby reumatycznej [6].

Białko HMGB1

Farmakologiczna kontrola stanów zapalnych należy do priorytetowych celów terapeutycznych. Za jeden z potencjalnych celów ostatnio uważa się niewielkie amfoteryczne białko chromatynowe HMGB1 (*high mobility group box 1*), odkryte ponad 40 lat temu [15, 16], jest uwalniane z komórek nekrotycznych, sygnalizując uszkodzenie otaczającym tkankom. Białko to znajduje się również w przedziale jądra komórkowego nieaktywnych makrofagów i monocytów, ulegając uwolnieniu pod wpływem cytokin zapalnych lub bakteryjnych lipopolisacharydów. Tym samym białko sekrecyjne HMGB1 zostało uznane za cytokinę, ponieważ stanowi sygnał dla komórek efektorowych zapalenia, wiążąc się m. in. z receptorami RAGE (*advanced glycation end products*). Udokumentowano odwrotną zależność pomiędzy ilością krążącego we krwi HMGB1 a stężeniem rozpuszczalnych form receptora RAGE w surowicy krwi (Fukami et al., 2009). Sygnał HMGB1 z martwych komórek odbierany jest m. in. przez komórki macierzyste w otaczającej tkance, zapoczątkowując ich migrację i procesy regeneracji uszkodzonej tkanki. Istniejące poliklonalne przeciwciała anti-HMGB1 jak dotąd, zostały uznane za nieodpowiednie dla celów klinicznych, za to powstały już trzy przeciwciała monoklonalne (Venereau et al., 2016).

Podsumowanie

Immunocytokiny mogą być stosowane albo w celu zahamowania, albo wzmożenia procesów zapalnych i aktywności leukocytów, w zależności od rodzaju uwarunkowań patologicznych. Co więcej, immunocytokiny mogą ułatwić lub przyspieszyć procesy odnowy tkanek.

Skuteczność tych nowych biofarmaceutyków jest ściśle związana z ich możliwością docelowego dotarcia do miejsca zachodzących procesów chorobowych.

Farmakoterapia immunocytokin nie jest ograniczona wyłącznie do niszczenia komórek nowotworowych. Znane i planowane są pozaonkologiczne zastosowania immunocytokin, m. in. do zwalczania przewlekłych stanów zapalnych i w chorobach z autoimmunizacją.

Piśmiennictwo:

1. Goldberg J.L., Sondel P.M., 2015. Enhancing cancer immunotherapy via activation of innate immunity. *Semin. Oncol.* 42; 562-572.
2. Sondel P.M., Gilles S.D., 2012. Current and potential uses of immunocytokines as cancer immunotherapy. *Antibodies (Basel)* 4; 149-171.
3. Tzeng A., Kwan B.H., et al., 2015. Antigen specificity can be irrelevant to immunocytokine efficacy and biodistribution. *PNAS* 112; 3320-3325.
4. Chen P., Balachandran S., 2013. Development of interferon γ -based immunocytokines targeting renal cancer. *Oncoimmunol.* 2; e24964-1.
5. List T., Neri D., 2013. Immunocytokines: a review of molecules in clinical development for cancer therapy. *Clin Pharmacol Adv Appl.* 5 (Suppl.); 29-45.
6. Booz F., Neri D., 2016. Immunocytokines: a novel class for the treatment of chronic inflammation and autoimmune conditions. *Drug Discov Today.* 21; 180-188.
7. Harrold L.R., Reed G.W., et al., 2015. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthr Res Ther.* 17; 256-266.
8. Smolen J.S., Kay J., et al., 2014. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumor necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis.* 73; 1811-1818.
9. Osterman M.T., Haynes K., et al., (2015) Effectiveness and safety of immunomodulators with anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 13; 1293-1301.
10. Billmeyer U., Dieterich W., et al., 2016. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 22; 9300-9313.
11. Ma K., Zhang H., et al. 2016. Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 17; 733- 51.
12. Ball S. 2007. *Zumaby. Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne.* Wyd. Medyk, Warszawa, 111 str.
13. Halin C., Rondini S., et al., 2002. Enhancement of the antitumor activity of interleukin-12 by targeted delivery to neovasculature. *Nat Biotechnol.* 20; 264-269.
14. Becker J.C., Pancook J.D., et al., 1996. T cell-mediated eradication of murine metastatic melanoma induced by targeted interleukin 2 therapy. *J Exp Med.* 183; 2361-2366.
15. Sun N.K., Chao C.C. 2005. The cytokine activity of HMGB1-extracellular escape of the nuclear protein. *Chang Gung Med J.* 28; 673-682.
16. Venerau E, De Leo F., et al. 2016. HMGB1 as biomarker and drug target. *Pharmacol Res.* 111; 534-544.

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.

*Krzysztof L. Krzysztyniak
 Université du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada
 e-mail: ball@medyk.com.pl*

Aktualne wytyczne europejskie dotyczące zwalczania antybiotykooporności w medycynie weterynaryjnej (cz. 2)

Current European Guidelines On The Fight Against Antimicrobial Resistance In Veterinary Medicine (Part 2)

Krzysztof Podhorec, Kinga Gołębiowska

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, amr, wytyczne, medycyna weterynaryjna, antybiotyki, zwierzęta gospodarskie, zwierzęta towarzyszące, bydło, trzoda chlewna, drób, króliki, zwierzęta akwakultury, zwierzęta futerkowe

Streszczenie: Stosowanie środków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym jest nieodzowną częścią współczesnych standardów opieki medycznej oraz ochrony zdrowia zwierząt w tym przede wszystkim stad zwierząt hodowlanych. Jak wspomniano powyżej, wykorzystywanie tych środków zarówno w medycynie weterynaryjnej jak i w leczeniu ludzi może skutkować rozwojem antybiotykooporności. Ryzyko pojawienia się szczepów opornych drastycznie rośnie w momencie kiedy antybiotykoterapia nie jest prowadzona w sposób racjonalny czyli np. wtedy gdy środki przeciwdrobnoustrojowe podawane są w sposób nieukierunkowany, bez określenia gatunku bakterii z którym w danym przypadku ma się do czynienia.

Key words: antimicrobial resistance, amr, guidelines, veterinary medicine, antibiotics, farming animals, companion animals, cattle, pigs, poultry, rabbits, aquaculture, fur animals

Summary: The use of antimicrobial is an indispensable part of modern standards of medical care and health of animals in this first of all livestock herds. As mentioned above, the use of those resources in both veterinary medicine and human therapy may lead to the development of antibiotic resistance. The risk of emergence of resistant strains is increasing dramatically at a time when antibiotic therapy is not conducted in a manner that is rational, eg. When antimicrobials are administered in an unfocused, without specifying the species of bacteria which in this case you're dealing with.

Odpowiedzialność za należyte przestrzeganie zaleceń oraz prowadzenie racjonalnej antybiotykoterapii

Monitorowanie zjawiska oporności przeciwdrobnoustrojowej wymaga współpracy pomiędzy instytucjami zajmującymi się ochroną zdrowia publicznego, a instytucjami odpowiedzialnymi za bezpieczeństwo żywności jak również organami nadzorującymi lekarzy weterynarii i resort rolnictwa. Konieczny jest również udział przedstawicieli przemysłu, lekarzy weterynarii wolnej praktyki, rolników. Wszyscy oni ponoszą znaczną odpowiedzialność w tej kwestii.

Jednak nie można doprowadzić do sytuacji, gdy cała odpowiedzialność ulegnie w ten sposób rozmyciu, w związku z dużą liczbą interesariuszy. Należy jasno powiedzieć, że *pierwszoplanową rolę, a także odpowiedzialność w kontekście przeciwdziałaniu rozwojowi antybiotykooporności mają zawsze osoby uprawnione do przepisywania i wydawania środków przeciwdrobnoustrojowych do stosowania oraz prowadzące leczenie, a więc siłą rzeczy głównie lekarze weterynarii.*

Obowiązki lekarza weterynarii przepisującego środki przeciwdrobnoustrojowe

Tego typu produkty lecznicze weterynaryjne powinny być przepisywane i wydawane jedynie przez lekarza weterynarii zaznajomionego z historią leczenia danego stada lub zwierząt w danej hodowli i mającego dokładną wiedzę na temat wcześniej zastosowanych metod leczenia zwierząt w tej grupie, ze szczególnym uwzględnieniem statusu epidemiologicznego zwierząt leczonych. Niezwykle ważne jest również wypracowanie takich kontaktów służbowych z właścicielem stada, rolnikiem, przedsiębiorcą, aby istniała możliwość podjęcia przez lekarza weterynarii w pełni niezależnej decyzji co do proponowanej metody leczenia, opartej wyłącznie na aktualnej wiedzy medycznej.

Wypracowanie takiej pozycji zawodowej można osiągnąć na kilka rozmaitych sposobów. Przede wszystkim należy przedsięwziąć takie środki, aby ograniczyć dość często stosowany mechanizm zachęt finansowych funkcjonujący pomiędzy lekarzami weterynarii wolnej praktyki, a dystrybutorami lub innymi przedstawicielami przemysłu farmaceutycznego oraz aby ograniczyć możliwość występowania

konfliktu interesów, który może skutkować nieodpowiednim lub zupełnie błędnym przepisywaniem i sprzedawaniem środków przeciwdrobnoustrojowych przy jednoczesnym umożliwieniu zachowania zrównoważonego systemu ochrony zdrowia zwierząt.

Dobrym pomysłem wydaje się również wprowadzenie różnego rodzaju umów lub kontraktów zawieranych pomiędzy lekarzami weterynarii, a hodowcami, tak, aby współpraca między nimi miała bardziej długofalowy charakter. Taki system współpracy zdecydowanie ułatwi lekarzowi weterynarii lepsze zrozumienie ogólnego statusu zdrowia zwierząt w danym stadzie lub hodowli, a przez to umożliwi ograniczenie występowania chorób i przy okazji zużycie środków przeciwdrobnoustrojowych.

Lekarz weterynarii powinien przepisywać środki przeciwdrobnoustrojowe jedynie po przeprowadzeniu badania klinicznego zwierząt na miejscu i po jednoznacznym ustaleniu, że występujące u zwierząt objawy wskazują niezaprzeczalnie na chorobę, u którego podłoża leży zakażenie bakteryjne. Dodatkowo, gdy jest to tylko możliwe lekarz weterynarii powinien pobrać odpowiednie próby diagnostyczne, dzięki którym, po przeprowadzeniu badania w tym izolacji, ocenie lekowrażliwości i wykonaniu antybiogramu będzie w stanie zidentyfikować drobnoustroj i określić jego potencjalną wrażliwość na poszczególne, dostępne środki przeciwdrobnoustrojowe.

W przypadkach ostrego przebiegu choroby, gdy koniecznym staje się natychmiastowe rozpoczęcie leczenia, w celu uniknięcia znacznego cierpienia zwierząt oraz dalszego rozprzestrzeniania lub rozsiewania patogenów w środowisku nadal zaleca się zbieranie próbek przeznaczonych do badań. Jeśli zbieranie próbek rozpoczyna się od razu, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, antybiogram można wykonać w trakcie rozpoczynania leczenia. Mówiąc krócej, na wykonanie antybiogramu nigdy nie jest za późno. Wyniki tego badania mogą posłużyć do wyboru najlepszego z możliwych do zastosowania środków przeciwdrobnoustrojowych, jeżeli mamy do czynienia z sytuacją, gdy leczenie jeszcze się nie skończyło lub do określenia statusu epidemiologicznego stada i kontynuacji monitoringu epidemiologicznego. W sytuacjach, gdy leczenie zostało rozpoczęte na bieżąco (empirycznie), powtórne badanie lekowrażliwości przeprowadzone w trakcie leczenia pozwala na określenie i monitorowanie trendów dotyczących wrażliwości bakterii odpowiedzialnych za chorobę oraz następnie może umożliwić zmianę sposobu

leczenia, jeśli tego będzie wymagała sytuacja. Dodatkowo należy uwrażliwiać lekarzy weterynarii na konieczność przestrzegania przez nich w codziennej pracy, narodowych czy też regionalnych zaleceń dotyczących wykorzystywania środków przeciwdrobnoustrojowych, w szczególności ich właściwego przepisywania i wydawania.

Lekarze weterynarii powinni również zwrócić szczególną uwagę na korzystanie w swojej pracy z najbardziej aktualnych wytycznych dotyczących stosowanych schematów leczenia, wydawanych przez odpowiednie instytucje krajowe za to odpowiedzialne. Wytyczne te powinny być głównie nastawione na przekazanie praktykującym lekarzom weterynarii aktualnych informacji dotyczących właściwego wyboru najbardziej odpowiedniego środka przeciwdrobnoustrojowego w danym wskazaniu, przy uwzględnieniu aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz na wskazanie najbardziej odpowiedniego schematu dawkowania i drogi podania w danej jednostce chorobowej.

Ważne byłoby, by lekarze weterynarii wolnej praktyki, podobnie jak lekarze medycyny, mogli korzystać z przygotowanych na podstawie praktycznych doświadczeń protokołów zawierających schematy postępowania dla najczęściej występujących rodzajów zakażeń. Protokoły te powinny przede wszystkim brać pod uwagę miejscowe, regionalne czy też krajowe trendy związane z narastaniem oporności. Takie dane zebrane w postaci protokołów postępowania terapeutycznego znakomicie ułatwiłyby zadanie lekarzom weterynarii pracującym w terenie, gdzie często mało dostępne jest wykonanie antybiogramu. Korzystanie z takich porad umożliwiłoby im wybór najtrafniej dobranych środków przeciwdrobnoustrojowych już na podstawie samych objawów oraz położenia geograficznego danego gospodarstwa.

Okresowe publikowanie zaktualizowanych danych pochodzących z narodowego programu nadzoru nad konsumpcją środków przeciwdrobnoustrojowych, który jest obowiązkowy dla wszystkich krajów członkowskich Unii Europejskiej, wydatnie przyczynia się do ulepszenia i uszczegółowienia danych zawartych w protokołach postępowania adresowanych do lekarzy weterynarii. Kolejną kwestią, którą powinno się rozważyć przed rozpoczęciem leczenia jest określenie przez lekarza czy wybrać najbardziej odpowiedni środek przeciwdrobnoustrojowy opierając się na aktualnych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz po zapoznaniu się z mechanizmem działania różnych klas środków przeciwdrobnoustrojowych.

Lekarz weterynarii opracowując sposób postępowania powinien dążyć do wykorzystywania podczas jednego protokołu leczenia tylko pojedynczej substancji czynnej zamiast wprowadzania kombinacji dwóch lub więcej substancji, a w przypadku, gdy w oparciu o swoją wiedzę, przepisuje kombinację kilku substancji musi mieć całkowitą pewność, że każda z tych substancji czynnych z osobna jest aktywna przeciw drobnoustrojom wywołującym chorobę.

Lekarz weterynarii, jeśli sam nie podaje zaordynowanych przez siebie środków przeciwdrobnoustrojowych jest w pełni odpowiedzialny za należyte poinformowanie i przygotowanie do tego osób wykonujących jego polecenia. Informacje przekazywane przez lekarza weterynarii powinny być przede wszystkim zgodne z Drukami Informacyjnymi zastosowanego środka przeciwdrobnoustrojowego i być dostosowane do zastosowanej dawki, wskazań oraz przewidywanych okresów karencji oraz powinny umożliwić racjonalne stosowanie i obchodzenie się z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

Lekarze weterynarii, jako przedstawiciele zawodu zaufania publicznego, powinni również pamiętać o swoim ustawowym obowiązku i *bez zbędnej zwłoki zgłaszać wszelkie podejrzenia występowania działań niepożądanych tych środków przeciwdrobnoustrojowych, ze szczególnym uwzględnieniem braku skuteczności lub osłabienia działania takich substancji.* Zgłaszanie takich działań powinno być prowadzone w ramach istniejącego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowaniem produktów leczniczych weterynaryjnych. W związku z narastającym w niepokojącym tempie zjawiskiem oporności przeciwdrobnoustrojowej, lekarze weterynarii prowadzący leczenie, każdorazowo powinni zastanawiać się nad długofalowym rozwiązaniem problemów zdrowotnych danej grupy zwierząt, tak, aby w miarę możliwości choroba nie powróciła, ponieważ przy każdym kolejnym rzucie choroby jej zwalczenie może być jeszcze trudniejsze w związku z potencjalnym brakiem dostępności skutecznych produktów leczniczych weterynaryjnych w coraz liczniejszych przypadkach antybiotykoodporności.

Osoby upoważnione przez lekarza weterynarii do podawania środków przeciwdrobnoustrojowych

Osobami podającymi środki przeciwdrobnoustrojowe zwierzętom towarzyszącym są najczęściej albo lekarze weterynarii albo właściciele zwierząt, podczas gdy w przypadku zwierząt konsumpcyjnych, zwierząt akwakultury czy też zwierząt futerkowych najczęściej osobami odpowiedzialnymi za stosowanie tych produktów leczniczych weterynaryjnych są rolnicy,

pracujący tam robotnicy lub hodowcy. Są to więc ludzie najważniejsi z punktu widzenia racjonalnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych i to oni powinni zdawać sobie sprawę jak ważne jest dokładne wypełnianie poleceń i instrukcji, dotyczących właściwego sposobu podawania tych środków, przekazanych przez lekarza weterynarii przepisującego te produkty lecznicze weterynaryjne. Te osoby odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu wysokiej ogólnej zdrowotności stada pozostającego pod ich nadzorem. To oni sygnalizują lekarzowi weterynarii występowanie objawów, które mogą wskazywać na rozwój choroby. Dotyczy to zarówno chorób wymagających podawania środków przeciwdrobnoustrojowych jak i innych. Jak więc widać informowanie tych osób o tym, na jakie objawy muszą zwracać szczególną uwagę i o wystąpieniu jakich objawów informować lekarza weterynarii i właściciela stada staje się niezwykle istotne, gdyż błędy na tym etapie mogą skutkować niepotrzebnym rozpoczęciem terapii z zastosowaniem środków przeciwdrobnoustrojowych.

Zasadnym wydaje się również przypomnienie, że rolnicy oraz hodowcy, którzy podczas prowadzenia nawet bardzo intensywnej produkcji wykorzystują pasze dobrej jakości oraz umiejętnie zarządzają ich zakupem, przechowywaniem oraz zadawaniem, a także zwracają szczególną uwagę na elementy bioasekuracji dotyczące tych kwestii mogą znacząco wpłynąć na ogólny poziom zdrowotności ich stad i przez to znacznie zredukować późniejszą potrzebę stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Każda osoba odpowiedzialna za podawanie środków przeciwdrobnoustrojowych powinna sumiennie wypełniać polecenia lekarza weterynarii nadzorującego leczenie. Powinna przestrzegać zapisów zawartych w Drukach Informacyjnych danego środka o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, który ma zastosowanie w ordynowanym leczeniu oraz przestrzegać innych, sporządzonych przez władze lokalne wytycznych, powstających najczęściej w odpowiedzi na dynamicznie zmieniającą się sytuację epidemiologiczną w danym regionie.

Należy również przestrzegać wytycznych oraz rekomendacji innych branżowych organizacji dotyczących roztropnego używania środków przeciwdrobnoustrojowych, szczególnie podczas doustnego podawania tych środków (środki przeciwdrobnoustrojowe dodawane do paszy lub stosowane z wodą do picia).

Bardzo ważne podczas masowego leczenia zwierząt np. w stadach towarowych jest upewnienie się, że właściwa i cała grupa zwierząt została objęta leczeniem oraz że zastosowano u nich odpowiednią dawkę oraz czas trwania leczenia zgodnie z właściwym schematem opisanym przez producenta danego produktu leczniczego weterynaryjnego.

Niezwykle ważną kwestią jest również zwrócenie uwagi na fakt, że zwierzęta chore bardzo często cechuje znaczne obniżenie apetytu i przez to chęci pobierania paszy. W związku z tym konieczne staje się *stałe monitorowanie ilości zadawanej i spożywanej paszy w celu upewnienia się, że leczone tą drogą zwierzęta przyjęły odpowiednią ilość paszy leczniczej, a co za tym idzie, że przyjęły odpowiednią dawkę środka przeciwdrobnoustrojowego*. Jest to szczególnie ważne w kontekście potencjalnego zagrożenia przyjęcia zbyt małej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego. Niedoszacowanie dawki środków przeciwdrobnoustrojowych - to jedna z ważniejszych przyczyn niepowodzenia leczenia i pojawiania się oporności, stąd jest to tak ważne. Jeśli dojdzie już do takiej sytuacji, w której spożycie paszy leczniczej jest znacznie poniżej zakładanego minimum, osoby nadzorujące zwierzęta muszą natychmiast poinformować o tym fakcie nadzorującego proces leczenia lekarza weterynarii. Lekarz ten powinien określić konieczność zmiany sposobu ordynowania produktów leczniczych weterynaryjnych np. poprzez zalecenie zmiany z podawania doustnego na podawanie parenteralne.

Należy pamiętać również, że zgodnie z odpowiednimi przepisami krajowymi jak i wspólnotowymi, każdy, kto podaje preparaty przeciwdrobnoustrojowe powinien pozyskiwać je z legalnych źródeł po wcześniejszym przepisaniu ich przez lekarza weterynarii. Musi on również gwarantować zachowanie bezpieczeństwa łańcucha żywnościowego w przypadku hodowli zwierząt konsumpcyjnych, szczególnie poprzez przestrzeganie zaleceń lekarza weterynarii, a dotyczących w szczególności sposobu dawkowania i drogi podania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Okresy karencji

Podający musi również zagwarantować, że będą przestrzegane, wskazane w Drukach Informacyjnych danego produktu leczniczego weterynaryjnego, okresy karencji dla poszczególnych tkanek i produktów pochodzenia zwierzęcego. Ma to na celu zapewnienie bezpieczeństwa takiej żywności przewijający się nieobecnością pozostałości takich produktów leczni-

czych weterynaryjnych w mięsie, mleku, jajach, miodzie i innych produktach pochodzenia zwierzęcego. Każda inna osoba mająca kontakt z produktami leczniczymi weterynaryjnymi o działaniu przeciwdrobnoustrojowym powinna ponadto na stałe współpracować, najlepiej z tym samym, lekarzem weterynarii, który poprzez regularne wizyty pozna daną grupę zwierząt, będzie znał historię leczenia stada oraz będzie przez to w stanie określić aktualny stan zdrowia zwierząt w danej grupie zwierząt. To z kolei umożliwi mu wprowadzenie adekwatnych i skutecznych środków dotyczących zapobiegania występowaniu chorobom. Zapobieganie wystąpieniu chorobom pozwoli natomiast utrzymanie odpowiedniego dobrostanu w grupie zwierząt. Osoby nadzorujące zwierzęta powinny stale dbać o przestrzeganie właściwego schematu leczenia z uwzględnieniem właściwej dawki, czasu trwania oraz dawkowania używanych produktów leczniczych weterynaryjnych.

Podsumowując tę część należy napisać, że każdy, kto ma kontakt z tego typu produktami leczniczymi weterynaryjnymi powinien cechować się świadomością ogólnych zasad prowadzenia racjonalnej antybiotykoterapii oraz jej wpływu na rozwój oporności oraz koniecznością wykonywania antybiogramów i innych badań lekowrażliwości we wszystkich tych przypadkach, gdzie tylko jest to możliwe.

Obowiązki przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, farmaceutów, sprzedawców i hurtowników

Reklama a informacja

Zarówno prawo wspólnotowe jak i krajowe określiła, że w niektórych okolicznościach, część produktów leczniczych weterynaryjnych wydawanych jest wyłącznie z przepisu lekarza weterynarii. Tak często dzieje się na przykład w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do stosowania u zwierząt konsumpcyjnych.

Kraje członkowskie mogą w związku z tym zakazać reklamy skierowanej do ogółu społeczeństwa, takich właśnie produktów leczniczych weterynaryjnych. Przedsiębiorcy rynku farmaceutycznego, którzy dostarczają środki przeciwdrobnoustrojowe do użytkowników końcowych takich jak farmaceuci, hurtownicy lub sprzedawcy, zobowiązani są do zapewnienia, że dostawa odbyła się na podstawie ważnej, prawidłowo wystawionej recepty lekarza weterynarii, ze szczególnym uwzględnieniem sprzedaży interneto-

wej. Muszą oni zadbać o to, by informacje przeznaczone dla użytkownika, które są niezbędne dla prawidłowego obchodzenia się z takim produktem leczniczym weterynaryjnym były zaprezentowane zgodnie z aktualnym stanem prawnym i by odpowiadały informacjom pochodzącym z Druków Informacyjnych.

Przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego oraz hurtownicy powinni ograniczyć reklamę oferowanych przez siebie produktów leczniczych weterynaryjnych, kierowaną do osób uprawnionych do wystawiania recept jedynie do obiektywnych informacji pozostających w zgodzie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego.

W informacjach tych powinno być również jasno wskazane, że niewłaściwe stosowanie takiego produktu leczniczego weterynaryjnego może skutkować rozwojem oporności. W związku z tym we wszystkich informacjach przekazywanych przez producentów oraz hurtownie produktów leczniczych weterynaryjnych powinna znaleźć się również informacja o konieczności rozważnego ich stosowania. Należy unikać prowadzenia wszelkich kampanii marketingowych powiązanych z jakimikolwiek korzyściami finansowymi lub innymi korzyściami materialnymi dla osób uprawnionych do wypisywania recept.

Zadania do realizacji

Dostępne na rynku wielkości opakowań oraz różne moce środka przeciwdrobnoustrojowego powinny być dostosowane do zarejestrowanych wskazań w celu uniknięcia niewłaściwego dawkowania w tym występowania przypadków przedawkowania. Dodatkowo, przedstawiciele przemysłu, hurtownicy oraz wszyscy zaangażowani w łańcuch dystrybucji środków przeciwdrobnoustrojowych powinni współpracować w celu wprowadzenia środków zmierzających do łatwego monitorowania oraz kontrolowania dostaw oraz konsumpcji tych produktów leczniczych weterynaryjnych, włącznie ze zgłaszaniem tych danych przez podmioty odpowiedzialne do odpowiednich władz krajowych.

W związku z tym, że oporność przeciwdrobnoustrojowa jest zjawiskiem występującym naturalnie, a dodatkowo zostało ono przyspieszone przez nierozważne działania człowieka, przemysł farmaceutyczny powinien uznać za jeden ze swoich priorytetów poszukiwanie alternatywnych sposobów leczenia. Przemysł powinien zatem skupić się nad rozwojem nowych biologicznych produktów leczniczych weterynaryjnych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepionek oraz szybkich oraz niedrogich testów diagnostycznych. Przedstawiciele branży farmaceutycznej powinni także określić zadania

priorytetowe, które są niezbędne do zrealizowania w najbliższych latach. Powinny do nich należeć badania nad dostosowywaniem dawkowania tak, aby zapewnić dalszą skuteczność tej grupy produktów leczniczych weterynaryjnych. Badania te powinny opierać się na wykonanych wcześniej badaniach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Pomoc może również tworzenie nowoczesnych formułacji starych klas produktów leczniczych weterynaryjnych o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które pomimo upływu lat nadal pozostały skuteczne przeciwko wielu patogenom bakteryjnym izolowanym u zwierząt. Przykładem takiej grupy środków przeciwdrobnoustrojowych mogą być penicyliny. Palącym problemem jest również brak produktów leczniczych weterynaryjnych, służących do leczenia wielu bardzo poważnych chorób zakaźnych u grupy zwierząt określanych jako tzw. MUMS (*Minor uses/Minor species* np. pszczoły).

Jednym z rozwijanych ostatnio rozwiązań proponowanych przez przemysł farmaceutyczny jest tworzenie nowych komercyjnych, łączonych produktów leczniczych weterynaryjnych w postaci produktów złożonych zawierających połączenie kilku substancji czynnych należących do grupy środków przeciwdrobnoustrojowych. Należy unikać takich połączeń z wyjątkiem bardzo specyficznych przypadków, które powinny być dokładnie uzasadnione i udokumentowane.

Podmioty działające na rynku pasz

Podmioty działające na rynku pasz muszą stosować się do wymagań dobrej praktyki higienicznej w zakresie produkcji pasz. Między innymi zobowiązane są do wprowadzania zasad zapewniających produkcję bezpiecznej oraz odpowiednio zbilansowanej, pod względem zawartości składników odżywczych, paszy. Przedsiębiorcy ci muszą również zadbać o najodpowiedniejszą formułację takiej paszy, by była ona dostosowana dla konkretnego gatunku zwierząt celem ułatwienia jej skarmiania.

Zobowiązani są również do zapewnienia, że poszczególne składniki spełniają wszystkie wymagane normy oraz, że proces produkcyjny został tak zaprojektowany i zwalidowany by zapobiec występowaniu szkodliwych zanieczyszczeń mogących wpływać na bezpieczeństwo tak wytworzonej paszy. *Podmioty działające na rynku pasz zajmujące się wytwarzaniem pasz leczniczych powinny po-*

siadać certyfikację lub akredytację wytwórców premiksów leczniczych. Muszą one spełniać wszystkie wymagania przewidziane dla pasz leczniczych oraz powinny być produkowane jedynie z wykorzystaniem premiksów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie aktualnie obowiązującego prawa farmaceutycznego oraz po wydaniu zlecenia przez lekarza weterynarii. Cały proces, niezależnie od etapu, powinien być prowadzony z poszanowaniem dobrej praktyki wytwarzania i tak, aby zapewniać odpowiedni stopień rozdrobnienia oraz wymieszania poszczególnych składników w celu zapewnienia należytej homogenności środka przeciwdrobnoustrojowego w wytworzonej paszy.

Bardzo ważne jest również podjęcie kroków w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych oraz zminimalizowania przeniesienia środków przeciwdrobnoustrojowych do kolejnych szarż paszy. Zgodnie z prawodawstwem wspólnotowym pasze lecznicze muszą być odpowiednio oznakowane i dostarczane do użytkowników końcowych jedynie po okazaniu ważnego zlecenia wystawionego przez lekarza weterynarii. Powinno się również przechowywać szczegółowe dane dotyczące użytych środków przeciwdrobnoustrojowych w wytworzonej paszy leczniczej oraz miejsca jej przeznaczenia.

Podmioty działające w sektorze spożywczym

Podmioty sektora spożywczego, włącznie ze sprzedawcami, powinni sprzyjać produkcji takiej żywności, która została wytworzona z zachowaniem wysokich standardów wynikających z wdrożonych programów jakości oraz takiej która była dostarczana do odbiorcy z zachowaniem zasad dobrej praktyki dystrybucji i dobrej praktyki higienicznej. Do takich zasad można zaliczyć minimalizowanie użycia środków przeciwdrobnoustrojowych przy jej produkcji oraz promowanie wysokich standardów dotyczących dobrostanu zwierząt. Podmioty te nie powinny również wykorzystywać sloganów reklamowych, które mogą wprowadzić w błąd konsumenta (np. hasło „wolny od antybiotyków”) podczas gdy zwierzęta przeznaczone do spożycia były hodowane jedynie w warunkach „rozwąganego używania antybiotyków” czyli z ich użyciem, ale przy spełnieniu pewnych warunków wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, a przez to zgodnie z prawem. Organizację konsumenci powinny aktywnie wspierać takie działania.

Wydziały medycyny weterynaryjnej oraz szkoły rolnicze

Wydziały medycyny weterynaryjnej, szkoły rolnicze oraz inne instytucje zajmujące się edukacją osób, które w późniejszej pracy będą mogły zetknąć się z tematyką antybiotykooporności lub poprzez swoją pracę wpływać na nią, powinny zapewnić należytą uwagę tematom związaną z tym zagadnieniem. Powinny również zapewnić prowadzenie tak skonstruowanych programów edukacyjnych, skierowanych na przyswojenie prawidłowych technik racjonalnej antybiotykoterapii, zarówno w czasie studiów jak również po ich ukończeniu np. w ramach studiów podyplomowych. W sytuacjach tych szczególnie ważne wydaje się tworzenie takich programów nauczania, które pozwolą na przekazanie najnowszej wiedzy medycznej, a przez to zapewnienie, że osoba kończąca taki cykl kształcenia będzie należycie poinformowana i wyposażona w aktualną wiedzę.

Zarówno w ramach studiów magisterskich, jak i po ich ukończeniu powinno wprowadzać się równoległe programy edukacyjne propagujące właściwe i nowoczesne metody hodowli i uprawy, mające pozytywnie oddziaływać na zdrowie zwierząt. W ramach tych programów powinno omawiać się takie zagadnienia jak bioasekuracja, sanityzacja, dobre praktyki hodowli i dobre praktyki gospodarowania, programy planowania zdrowia stada, które będą zapobiegały rozwojowi zakażeń i zmniejszają konieczność późniejszego wykorzystywania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Zasadnym wydaje się również by zagadnienia dotyczące środków przeciwdrobnoustrojowych i oporności powinny stanowić temat do rozważań już nawet na poziomie edukacji podstawowej w dziale dotyczącym zdrowia publicznego oraz bezpieczeństwa żywności np. w szkołach średnich.

Ośrodki uniwersyteckie i inne ośrodki badawcze powinny w sposób priorytetowy traktować badania naukowe dotyczące badań z obszaru antybiotykooporności. W zakresie medycyny weterynaryjnej należy zająć się przede wszystkim poszukiwaniem i rozwojem innych, bardziej korzystnych metod kontroli zakażeń oraz późniejszą oceną wpływu użycia środków przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt lepiej zabezpieczających ogólną zdrowotność populacji ludzi, bezpieczeństwo zdrowia publicznego oraz minimalizujących negatywny wpływ na środowisko.

Do kolejnych zadań postawionych przed współczesną medycyną weterynaryjną należy także dalsze badanie farmakokinetyki oraz farmakodynamiki środków prze-

ciwdrobnoustrojowych z wykorzystaniem modeli służących do badania efektu stosowania różnych schematów dawkowania (opartych o różne połączenia: choroba, patogen, tkanki docelowe, gatunki docelowe). Wyniki tych badań powinny stanowić naukową podstawę późniejszych zmian w stosowanych dotychczas schematach dawkowania celem ich optymalizacji. Należy zająć się również dalszym badaniem oporności krzyżowej oraz oporności typu *co-resistance* ze szczególnym uwzględnieniem oporności typu *co-resistance* obserwowanej w odniesieniu do środków dezynfekcyjnych oraz środków przeciwdrobnoustrojowych jak również rozwojem oporności typu *co-resistance* między środkami przeciwdrobnoustrojowymi, a pewnymi metalami.

Niemniej ważne, jak w medycynie człowieka staje się również poszukiwanie innych, nowych środków przeciwdrobnoustrojowych. Wydziały medycyny weterynaryjnej powinny również zapewnić informację na temat zakażeń szpitalnych w praktyce lekarsko-weterynaryjnej oraz klinikach z opisaniem wykorzystania procedur monitorowania oraz wykrywania i zgłaszania przypadków wystąpienia zakażeń oraz z opisem środków dotyczących zapobiegania oraz kontroli zapewniających minimalizowanie wstępowania takich przypadków. Ważne jest, by w wydawanych publikacjach naukowych również wskazywać zasady rozsądnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Stowarzyszenia lekarzy weterynarii

Stowarzyszenia lekarzy weterynarii powinny wspierać tworzenie wytycznych oraz rekomendacji dotyczących rozsądnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych oraz zachęcać do ich wprowadzania i przestrzegania. Stowarzyszenia oraz ciała naukowe powinny również organizować szkolenia i warsztaty o tej tematyce przeznaczone dla lekarzy weterynarii wolnej praktyki. Zalecane jest również wprowadzenie zasad prowadzenia racjonalnej antybiotykoterapii do kodeksów poszczególnych stowarzyszeń, w tym do kodeksu etyki lekarza weterynarii i propagowanie tej idei pośród swoich członków.

Stowarzyszenia przemysłu farmaceutycznego

Stowarzyszenia te również powinny kontynuować wspieranie wprowadzania i rozwoju wszelkich inicjatyw związanych ze zwalczaniem antybiotykoooporności oraz promować rozsądne używanie środków

przeciwdrobnoustrojowych. Powinny one również rozpropagowywać wśród swoich członków materiały edukacyjne oraz inne informacje dotyczące tych zagadnień. Pożądane jest również wspieranie innych krajowych inicjatyw związanych ze zbieraniem danych na temat wielkości sprzedaży środków przeciwdrobnoustrojowych.

Przedstawiciele przemysłu powinni dbać także o możliwie najszersze wprowadzanie różnych, dostosowanych do ich potrzeb systemów jakości oraz produkcji oraz dystrybucji produktów leczniczych weterynaryjnych, dzięki którym będzie możliwe wprowadzanie zasad racjonalnego używania środków przeciwdrobnoustrojowych w tym przede wszystkim tych które będą gwarantowały możliwość zmniejszenia konieczności ordynowania leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz umożliwią zabezpieczenie należytego dobrostanu zwierząt.

Grupy producenckie oraz stowarzyszenia producentów rolnych

Osoby zrzeszone w grupach producenckich jak i innych stowarzyszeniach branżowych sektora rolniczego również powinny dbać o upowszechnianie zasad dotyczących leczenia przeciwdrobnoustrojowego wśród członków tychże organizacji oraz dbać o należyte ich przestrzeganie. Stowarzyszenia powinny dbać o upowszechnianie wiedzy dotyczącej potencjalnych następstw związanych ze stosowaniem leczenia przeciwdrobnoustrojowego ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka wystąpienia antybiotykoooporności i dlatego dążyć do ograniczenia ich zużycia w codziennej praktyce. Również i inne, pośrednie czynniki rozwoju antybiotykoooporności powinny być brane pod uwagę i nagłaśniane np. rozwój antybiotykoooporności w wyniku bezpośredniego kontaktu ze zwierzętami.

W miarę możliwości powinny być organizowane warsztaty, szkolenia oraz przygotowywane rekomendacje dla rolników i hodowców zwierząt wskazujące takie środki zapobiegawcze, które umożliwią zachowanie odpowiedniego statusu zdrowia zwierząt w danym stadzie bądź grupie bez konieczności używania środków przeciwdrobnoustrojowych lub przy ich możliwej najmniejszej wykorzystaniu. Do takich środków zapobiegających rozwojowi opisanego zjawiska należą elementy bioasekuracji, dobre praktyki gospodarowania, oraz stworzenie planu ochrony zdrowia stada. Praktyki te umożli-

wiają wydatne zmniejszenie potrzeby odwoływania się do środków przeciwdrobnoustrojowych podczas prowadzenia leczenia. W szkoleniach prowadzonych dla przedstawicieli powyższych grup zawodowych powinno się również uwzględnić takie elementy jak techniki właściwego podawania produktów leczniczych weterynaryjnych z tej grupy oraz ich wpływ na środowisko naturalne.

Krajowe organy regulacyjne

Zarówno organy regulacyjne szczebla lokalnego jak i krajowego są zobowiązane do bardzo aktywnego podejścia i w konsekwencji realizacji programów opartych na ocenie ryzyka, a związanych z tworzeniem i rozwojem działań umożliwiających uzyskanie pewności należytego i odpowiedzialnego korzystania ze środków przeciwdrobnoustrojowych.

Niezbędna stają się wówczas również konieczność weryfikacji, sprawdzania oraz egzekwowania wymagań w odniesieniu do składanych wniosków o dopuszczenie do obrotu tego rodzaju produktów leczniczych weterynaryjnych. Są one także odpowiedzialne za zapewnienie należytych zasobów umożliwiających wprowadzanie tych środków. Często zajmują się one również prowadzeniem badań naukowych i kampanii społecznych szerzących wiedzę o antybiotykach.

Do szczegółowych zadań krajowych organów referencyjnych oraz innych instytucji z obszaru medycyny weterynaryjnej powinny należeć w szczególności:

- zapewnienie, że narodowe strategie są wprowadzane i rozwijane zgodnie z oficjalnymi wytycznymi Wspólnoty. Wszelkie narodowe strategie powinny zawsze charakteryzować się szeroką współpracą pomiędzy organami regulacyjnymi z dziedziny weterynarii, organów regulacyjnych z dziedziny ochrony zdrowia ludzi, oraz innych instytucji niezbędnych do prawidłowego i pełnego powodzenia takich planów strategicznych np. krajowych organów zajmujących się ochroną środowiska,
- poszczególne instytucje państwowe powinny wprowadzać także narodowe strategie przeciwdziałania oporności w taki sposób, aby umożliwić ocenę wpływu na efektywność wdrażanych działań,
- prowadzenie, gdzie jest to wskazane, ukierunkowanych kontroli tych z lekarzy weterynarii, którzy w swojej pracy cechują się znacznym wykorzystaniem bądź wręcz nadużywaniem środków przeciwdrobnoustrojowych. Organy krajowe nadzoru-

jące pracę lekarzy weterynarii powinny również rozważyć konieczność prowadzenia obowiązkowych warsztatów bądź szkoleń edukacyjnych dla tych z lekarzy weterynarii, którzy stosują wątpliwe praktyki związane z przepisywaniem środków przeciwdrobnoustrojowych. W razie konieczności powinny być również prowadzone kontrole gospodarstw rolnych w celu oceny stosowanych technik hodowli oraz uprawy, ze szczególnym uwzględnieniem czynników warunkujących prawidłowy stan zdrowia zwierząt,

- należy również przemyśleć kwestie związane z wprowadzeniem obowiązkowych programów ochrony zdrowia stad, uwzględniających, wspierających, a może i wymuszających, poprzez swój kształt, przestrzeganie dobrych praktyk w tym zakresie. Przy tej okazji ważne jest również upewnienie się, że wszystkie normy dotyczące poziomu higieny zostały spełnione, szczególnie w tych stadałach gdzie wcześniej stwierdzono problemy,
- władze krajowe powinny także wspierać wszelkie inicjatywy zmierzające do rozpoczęcia lub kontynuowania badań naukowych nad stworzeniem alternatywnych dla środków przeciwdrobnoustrojowych metod leczenia, nowych testów diagnostycznych oraz wszelkich działań mających na celu uświadamianie konieczności roztrzonego stosowania tego rodzaju produktów leczniczych weterynaryjnych,
- krajowe instytucje związane z ochroną zdrowia powinny także, w miarę możliwości, finansować, wspierać oraz rozpowszechniać i wdrażać wytyczne dotyczące zarówno rozważnego stosowania antybiotyków jak też konieczności stosowania dobrych praktyk higienicznych. Powinny one także finansować i wspierać kampanie związane z pogłębieniem świadomości w społeczeństwie oraz inne kampanie i szkolenia związane z opornością, skierowane do rolników oraz lekarzy weterynarii,
- organy krajowe powinny także rozwijać środki kontroli, zmierzające do minimalizowania rozprzestrzeniania się szczepów bakterii opornych na obszary gdzie poziom oporności jest niski lub dopiero przybiera na sile. Do czynników zabezpieczających należy zaliczyć stosowanie technik bioasekuracji, sanityzacji, rozpoznawanie nosicieli, stosowanie kwarantanny, wprowadzanie restrykcji dotyczących przemieszczania oraz prowadzenie innego rodzaju badań mających na celu identyfikację nowych zagrożeń,

- krajowe organy referencyjne są również odpowiedzialne za ustanowienie obowiązkowych programów nadzoru i innych programów awaryjnych oraz późniejsze ich egzekwowanie.

Laboratoria

Europejska sieć laboratoriów monitorujących oporność przeciwdrobnoustrojową powinna przede wszystkim składać się z Europejskiego Laboratorium Referencyjnego ds. Antybiotykooporności oraz Krajowych Laboratoriów Referencyjnych wyznaczonych przez każdy kraj członkowski.

Europejskie Laboratorium Referencyjne

Głównym celem ustanowienia Europejskiego Laboratorium Referencyjnego ds. Antybiotykooporności jest zapewnienie naukowego poradnictwa oraz wspomaganie Krajowych Laboratoriów Referencyjnych. Do innych obowiązków tego organu należy także organizowanie corocznych testów biegłości w zakresie metod wykonywania badań lekowrażliwości oraz ujednolicenia tych metod w poszczególnych krajach członkowskich po uzyskaniu i uwzględnieniu wyników badań biegłości.

Krajowe Laboratorium Referencyjne

Laboratorium Referencyjne każdego kraju członkowskiego nadzoruje prowadzenie prac przez inne krajowe laboratoria wykonujące badania dotyczące oporności w każdym z krajów członkowskich. Krajowe Laboratorium Referencyjne jest odpowiedzialne za organizowanie testów biegłości w zakresie testów lekowrażliwości. Laboratorium to zapewnia również rzetelne wsparcie dla krajowych organów referencyjnych podczas monitorowania zjawiska oporności. Sieć laboratoriów wykonujących testy lekowrażliwości oraz udostępnianie wyników tych badań w odniesieniu do gatunków wskaźnikowych jest niezbędne w celu zapewnienia dostępności do testów lekowrażliwości dla każdego praktykującego lekarza weterynarii. Laboratoria powinny być w stanie zapewnić lekarzom weterynarii wolnej praktyki wyniki badań lekowrażliwości oraz inne przydatne informacje, które mogą być dla nich użyteczne. Do takich niezwykle użytecznych informacji można zaliczyć informacje na temat oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe o wąskim spektrum działania. Wyniki badań powinny być oparte głównie na standaryzowanych, zwalidowanych metodach badań oraz jasno dających się zinterpretować kryteriach oceny.

Zwiększanie świadomości

Zahamowanie rozwoju i narastania oporności przeciwdrobnoustrojowej jest możliwe jedynie poprzez należyte i rozważne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych, a to możliwe jest jedynie w przypadku dobrego poinformowania wszystkich zaangażowanych w rozwiązywanie tego problemu. Dlatego kampanie zwiększające świadomość powagi sytuacji odgrywają ważną rolę i powinny zatem mieć charakter cykliczny, a treści tam przedstawiane regularnie uaktualniane.

Kampanie zachęcające do rozważnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w przypadku sektora weterynaryjnego powinny być kierowane do określonych grup, ze szczególnym uwzględnieniem lekarzy weterynarii, rolników, hodowców oraz innych zawodów zaangażowanych w hodowlę zwierząt konsumpcyjnych. Powinny też obejmować właścicieli zwierząt towarzyszących. Kampanie te mogą prezentować różne sposoby podejścia do tematu np. przygotowywanie wytycznych dobrych praktyk przeznaczonych dla każdego z sektorów, prowadzenie seminariów oraz przygotowywanie sesji plakatowych dla praktykujących lekarzy weterynarii. Ważną funkcję spełniają również sieci, stowarzyszenia oraz organizację wszystkich zainteresowanych grup społecznych. To ich aktywny udział warunkuje późniejszy sukces takich kampanii. Osoby lub instytucje je prowadzące powinny również móc liczyć na wsparcie odpowiednich instytucji rządowych zajmujących się tą tematyką. Zakres informacji zawartych w wytycznych nie powinien ograniczać się do przedstawienia minimum wymagań, które zgodnie z obowiązującym prawem muszą zostać spełnione. Powinny one również przedstawiać praktyczne przykłady rozwiązań i narzędzi, które zachęcą wszystkie zaangażowane podmioty do aktywnego działania i podejmowania dalszych kroków w celu zmniejszenia zagrożenia rozwoju antybiotykooporności. Wytyczne, w tym wytyczne krajowe oraz tworzone na ich bazie programy edukacyjne powinny promować zachowania zgodne z najlepszą praktyką przeciwdziałania temu niepokojącemu zjawisku.

Ważne jest również wskazywanie najlepszych metod prowadzenia leczenia oraz zwrócenie uwagi na wszelkie środki służące zapobieganiu i zmniejszaniu ryzyka przenoszenia drobnoustrojów, kontroli zakażeń oraz zwrócenie raz jeszcze należytej uwagi na tak ważne kwestię jak dobre praktyki dotyczące

higieny. W kampaniach skierowanych do właścicieli zwierząt towarzyszących należy zwrócić uwagę by były one tak przygotowywane i prowadzone aby możliwe było zwiększenie świadomości tych ludzi w odniesieniu do niebywalej wagi kwestii związanych z racjonalnym używaniem środków przeciwdrobnoustrojowych oraz dbaniem o higienę. Już samo przestrzeganie zaleceń dotyczących należytej higieny bardzo często może zapobiegać potrzebie późniejszego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Kampanie społeczne mogą również być kierowane do konsumentów celem zachęcenia ich do wywierania presji na producentach żywności aby oferowane przez nich produkty spożywcze były produkowane w poszanowaniu obowiązujących norm i standardów jakościowych ze szczególnym uwzględnieniem racjonalnego wykorzystywania środków przeciwdrobnoustrojowych czyli by były one stosowane wyłącznie w sytuacjach gdy nie ma już innej drogi postępowania terapeutycznego oraz by wykorzystywane były z zastosowaniem dawek terapeutycznych.

Konsumentom należy uświadomić, że stosowanie profilaktyczne oraz metafilaktyczne środków przeciwdrobnoustrojowych jest zakazane.

Wskazywanie pozytywnych przykładów stosowania tych dobrych praktyk w produkcji żywności może wzmocnić pewność siebie konsumentów i przekonanie ich, że mają oni realną siłę, by zmienić zasady funkcjonowania rynku produktów spożywczych. Umożliwi to również żądanie wprost, od przemysłu spożywczego, zmniejszenia stosowania w produkcji żywności pochodzenia zwierzęcego środków przeciwdrobnoustrojowych.

Kary i ich egzekwowanie

Podobnie jak w przypadku innych dziedzin, tak i w tym przypadku konieczne jest zapewnienie pełnej zgodności prawa krajowego z prawem wspólnotowym w odniesieniu do tematyki oporności przeciwdrobnoustrojowe przez wszystkie kraje członkowskie. Muszą one prowadzić regularne kontrole dotyczące obrotu, dystrybucji oraz lekarzy uprawnionych do przepisywania środków przeciwdrobnoustrojowych tak aby pozostawać w zgodzie z wymaganiami prawa wspólnotowego, a więc by pozostawać w zgodzie z zapisami rozporządzenia Komisji Europejskiej nr 882/2004.

Kraje członkowskie nie powinny ograniczać się jedynie do wykonywania nałożonych na nie obowiązków

wynikających z powyższego rozporządzenia. Powinny one rozważyć równoległe tworzenie i wprowadzanie narodowych przepisów prawnych oraz krajowych systemów umożliwiających sprawowanie kontroli nad obrotem i dystrybucją środków o działaniu przeciwdrobnoustrojowych, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości przeciwdziałania nielegalnej sprzedaży takich środków, włączając w to również sprzedaż internetową. Dobrze byłoby, gdyby każdy z krajów członkowskich, najlepiej znający swój rynek wewnętrzny podejmował takie działania i środki, które będą zniechęcać do praktyk i zachowań, które mogą przyczyniać się do powstawania i szerzenia się antybiotykooporności skutkując zmniejszoną skutecznością w walce przeciw temu zjawisku. Ważne jest również, że podobnie jak w przypadku innych, bardziej pospolitych przestępstw czymś, co najczęściej zniechęca do ich popełniania nie jest wysokość kary wymierzonej za dany czyn zabroniony prawem, a raczej jej nieuchronność.

Zapobieganie występowaniu chorób oraz zmniejszanie potrzeby stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych

Zjawisko oporności przeciwdrobnoustrojowej to nie tylko problem zdrowia zwierząt oraz niekorzystne zjawisko natury ekonomicznej mające konsekwencje związane ze zmniejszeniem skuteczności leczenia przeciwdrobnoustrojowego prowadzonego wśród zwierząt. Jest to także problem dotyczących szeroko pojętego zdrowia publicznego w wyniku przenoszenia się opornych na działanie środków przeciwdrobnoustrojowych bakterii przez poszczególne ogniwa łańcucha żywnościowego i w konsekwencji *przenoszenia oporności z bakterii występujących u zwierząt na bakterie bytujące i wywołujące choroby u ludzi.*

Aby możliwe było łagodzenie ryzyka rozwoju i pogłębiania zjawiska antybiotykooporności należy wziąć pod uwagę przede wszystkim zjawiska oporności krzyżowej oraz tzw. oporności typu *co-resistance*. Biorąc pod uwagę całokształt zjawisk związanych z opornością, jasnym wydaje się, że rozsądne używanie antybiotyków należy rozumieć jako działanie zmierzające do znacznego ograniczenia użycia tych środków. Zapobieganie zakażeniom to najlepszy z przykładów postępowania, które umożliwia osiągnięcie wyznaczonego w ten sposób celu i znaczne zredukowanie potrzeby używania środków przeciwdrobnoustrojowych, gdyż minimalizowanie liczby

przypadków zakażeń skutkować będzie zmniejszeniem liczby przypadków kiedy leczenie z zastosowaniem środków przeciwdrobnoustrojowych będzie konieczne. Takie podejście odzwierciedlone zostało w dokumencie pt. *Animal Health Strategy* będącego z kolei dokumentem w pełni zgodnym z zasadami określonymi w starym powiedzeniu, że lepiej jest zapobiegać niż leczyć. Związek jest oczywisty gdyż zredukowanie liczby przypadków występowania chorób zwierząt, chorób odzwierzęcych (zoonoz) powinno również zmniejszyć liczbę przypadków, gdzie używania środków przeciwdrobnoustrojowych stanie się konieczne.

Ważnym punktem, o którym należy wspomnieć w tym miejscu jest również fakt, że konieczne jest przestrzeganie dobrostanu zwierząt, szczególnie tych przebywających na dużych fermach towarowych utrzymywanych w tzw. chowie towarowym. Zmniejszenie obsady zwierząt wydatnie przyczynia się do zmniejszenia tzw. *crowded syndrome*, czyli objawów stresu związanych ze zbyt dużym stłoczeniem zwierząt, a to skutkuje wydatnym zmniejszeniem zapadalności na wiele chorób. Do przyczyn zmniejszenia tej zapadalności można zaliczyć zmniejszenie stresu zwierząt oraz to, że gdy nie występuje tak znaczne zagęszczenie zwierząt to i również czynniki chorobotwórcze mają utrudnione zadanie dotyczące przenoszenia się z jednego zwierzęcia na drugie. To z kolei skutkuje zmniejszeniem potrzeby stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w ewentualnym późniejszym leczeniu cierpiących chorych zwierząt, co również należy postrzegać przez pryzmat pozytywnego wpływu na ich dobrostan.

Do głównych, ogólnych środków mogących przeciwdziałać rozwojowi chorób i umożliwiających zmniejszenie potrzeby użycia środków przeciwdrobnoustrojowych niezależnie od gatunku zwierząt należy zaliczyć:

- wprowadzenie zasad dobrej praktyki higienicznej oraz elementów bioasekuracji (włącznie z wprowadzeniem środków zapobiegających wprowadzeniu zakażenia do miejsc utrzymywania zwierząt). Do nich zaliczyć należy przede wszystkim posiadanie osobnych ubrań roboczych oraz butów przeznaczonych do pracy w poszczególnych, wydzielonych obszarach przebywania zwierząt, ograniczenie lub całkowite uniemożliwienie dostępu do poszczególnych obszarów zakładu, tworzenie węzłów sanitarnych umożliwiających mycie oraz dezynfekcję rąk i usytuowanie ich blisko miejsca wykonywania poszczególnych rodzajów prac, szybkie usuwanie oraz ograniczenie dostępu do ciał martwych zwierząt, stosowanie tzw. systemu „*all-in all-out*”, czyli „całe pomieszczenie pełne - całe pomieszczenie puste”

w całym zakładzie lub gospodarstwie. Ścisłe przestrzeganie stosowanego schematu czyszczenia oraz dezynfekcji pomieszczeń z jednoczesnym wprowadzeniem systemu regularnych kontroli przestrzegania wykonywania tych procesów w zakładzie bądź gospodarstwie,

- wprowadzenie jasnych i klarownych standardowych procedur operacyjnych dotyczących zapobiegania chorobom zakaźnym i inwazyjnym, kontroli zakażeń oraz dotyczących dobrej praktyki higienicznej łatwo dostępnych w odpowiednich punktach zakładu lub gospodarstwa,
- usprawnienie metod gospodarowania poprzez zapewnienie należytych warunków zoohigienicznych związanych z budynkami gospodarskimi, w których przebywają zwierzęta, ze szczególnym uwzględnieniem należytej wentylacji, warunków środowiskowych oraz odpowiednich i czystych środków transportu oraz zorganizowania miejsc postojowych oraz zapewnienia odpowiednio przygotowanych do transportu zwierząt środków transportu,
- ustanowienie zintegrowanego systemu produkcji, dzięki któremu możliwe jest unikanie kupowania i późniejszego transportowania i mieszania różnych populacji zwierząt o nieznanym statusie epidemiologicznym,
- ważne jest również unikanie sytuacji stresowych mogących osłabić układ immunologiczny zwierząt oraz uczynić go bardziej podatnym na infekcję. Przez unikanie sytuacji stresowych należy przede wszystkim rozumieć ograniczenie konieczności przemieszczania oraz transportowania zwierząt, skracanie czasu ewentualnego transportu oraz zapewnienie takich warunków, które umożliwiają przestrzeganie zasad dotyczących należytej obsady w przeliczeniu na jednostkę powierzchni stosowanego środka transportu (unikanie przeładowania),
- wprowadzenie wszelkich innych zabiegów zootechnicznych zastosowanie których może przyczynić się do zmniejszenia ilości występujących chorób oraz zmniejszenia potrzeby stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych,
- wprowadzanie specyficznego gatunkowo programu zdrowia stada opracowanego w taki sposób aby umożliwić osiągnięcie stopniowej, ale stałej poprawy zdrowia stada oraz jednoczesne zniechęcanie do stosowania takich programów zdrowia stada, które u swoich podstaw mają używa-

nie środków przeciwdrobnoustrojowych jako jeden z głównych elementów zapobiegania chorobom,

- wprowadzanie programów kontroli zakażeń w odniesieniu do konkretnych patogenów zwierzęcych (zarówno bakteryjnych jak i wirusowych) przy pomocy szczepień,
- stosowanie należycie udowodnionych, skutecznych i bezpiecznych alternatywnych metod leczenia zakażeń bez używania środków przeciwdrobnoustrojowych,
- używanie w produkcji zwierzęcej jedynie bezpiecznej, wysokojakościowej paszy oraz wody,
- stosowanie różnego rodzaju zachęt dla rolników skłaniających ich do wprowadzania i stosowania skutecznych środków zabezpieczających przed rozwojem zakażeń, w celu zwiększenia wskaźnika zdrowotności oraz dobrostanu zwierząt oraz

późniejszego monitorowania występowania drobnoustrojów oraz ich wrażliwości już na poziomie danego stada bądź gospodarstwa. Ostatecznym celem jest doprowadzenie do sytuacji, w której stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych będzie poparte dowodami na konieczność ich zastosowania w każdym pojedynczym stadzie, a sam proces leczenia z użyciem takich środków przeciwdrobnoustrojowych będzie prowadzony z poszanowaniem zasad rozsądnego stosowania antybiotyków ustanowionych w wytycznych.

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.

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

Rejestracja produktów biobójczych w Polsce

Registration of biocidal products in Poland

Barbara Jaworska–Łuczak, Elżbieta Buchmiet, Renata Kamińska, Aneta Skaskiewicz

Słowa kluczowe: produkty biobójcze, rejestracja, program przeglądu, pozwolenie na obrót, procedury europejskie, pozwolenie krajowe, pozwolenie unijne, wzajemne uznawanie, procedura uproszczona, pozwolenie tymczasowe, rodzina produktów biobójczych, zezwolenie na handel równoległy, zmiany pozwoleń

Streszczenie: W obrocie i stosowaniu na rynku w Polsce mogą znajdować się jedynie produkty biobójcze, na które zostało wydane odpowiednie pozwolenie. Jednocześnie, nie wszystkie produkty spełniające definicję produktu biobójczego mogą zostać zarejestrowane jako biobójcze. Jedynie produkty spełniające określone kryteria mogą być udostępniane na rynku jako produkty biobójcze. Wybór procedury rejestracyjnej produktu biobójczego zależy od statusu substancji czynnej, którą dany produkt zawiera. Jeżeli substancja czynna danego produktu jest nadal oceniana w programie przeglądu, wówczas produkt taki podlega obowiązkowi rejestracji zgodnie z procedurą narodową na podstawie przepisów polskiej ustawy o produktach biobójczych. W przypadku substancji czynnych ocenianych jako „nowe” lub substancji już zatwierdzonych do stosowania w produktach biobójczych, obowiązują procedury europejskie, opisane w rozporządzeniu nr 528/2012.

Key words: biocidal products, registration, Review Programme, European procedures, authorization for placing on the market, national authorization, union authorization, mutual recognition, simplified authorization, provisional authorization, biocidal products family, parallel trade permit, changes

Summary: Only biocidal products for which relevant authorization has been granted can be made available on the Polish market and used. However, not all products which meet the biocidal product definition can be authorized as such. For this purpose, certain conditions should be met. The type of registration process strictly depends on the status of the active substance contained in a certain product. In the event that active substance of the product is still in the review program, this product should be authorized in Poland in accordance with national procedure based on the provisions of the Act on biocidal products. In case of biocidal product containing only approved or “new” active substances, European procedures based on the provisions of the regulation no 528/2012 apply.

Skróty:

ECHA – Europejska Agencja Chemikaliów

R4BP3 – Rejestr Produktów Biobójczych. Jest to platforma informacyjna wykorzystywana do przedkładania wniosków oraz wymiany danych i informacji pomiędzy wnioskodawcą, ECHA, właściwymi organami państw członkowskich i Komisją Europejską.

IUCLID – Oprogramowanie do zbierania, przechowywania i wymiany danych dotyczących właściwości substancji i produktów chemicznych.

CIRCABC – Centrum zasobów informacji dla organów administracji, przedsiębiorstw i obywateli; udostępniany przez Komisję Europejską.

Wprowadzenie

Produkty biobójcze, ze względu na posiadane właściwości zwalczania i unieszkodliwiania organizmów szkodliwych, są stosowane od dawna. Z uwagi na fakt, że produkty te mogą stanowić również poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska, zauważono potrzebę zwiększenia kontroli nad ich udostępnianiem na rynku. Początkowo, produkty biobójcze podlegały wewnętrznym regulacjom prawnym poszczególnych państw. Z czasem jednak okazało się, że różnice w przepisach prawnych mogą stanowić istotną przeszkodę zarówno dla handlu produktami biobójczymi, jak i zapewnienia odpo-

wiedniego poziomu ochrony zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska naturalnego. W związku z powyższym, kwestie związane z wprowadzaniem do obrotu produktów biobójczych postanowiono zharmonizować na szczeblu unijnym.

Pierwszym aktem prawnym, regulującym kwestie dotyczące wprowadzania do obrotu produktów biobójczych w Unii Europejskiej była dyrektywa 98/8/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 lutego 1998 r. dotycząca wprowadzania do obrotu produktów biobójczych [1]. Dyrektywa ta ustanowiła ujednolicone procedury dopuszczania i wprowadzania na rynek produktów biobójczych na terenie Unii oraz zasady wzajemnego uznawania zezwoleń

w krajach członkowskich. Przepisy dyrektywy zostały transponowane do prawa polskiego ustawą z dnia 13 września 2002 r. o produktach biobójczych [2].

Jednym z głównych założeń dyrektywy 98/8/WE było przeprowadzenie tzw. *programu przeglądu*, polegającego na systematycznej ocenie istniejących (czyli będących w obrocie w dniu 14 maja 2000 r.) substancji czynnych wykorzystywanych w produktach biobójczych. Głównym celem tego programu było wyeliminowanie ze stosowania w produktach biobójczych substancji niebezpiecznych, których użycie wiązałoby się z nieakceptowalnym ryzykiem dla zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska. W ramach programu przeglądu, poszczególne substancje czynne oceniane są przez wybrane organy kompetentne państw członkowskich, w odniesieniu do konkretnych grup produktowych, odpowiadających ich potencjalnym zastosowaniom. Jeżeli dana substancja pozytywnie przejdzie proces oceny, zostaje zatwierdzona i może być stosowana w produktach biobójczych.

Jednocześnie, w dyrektywie 98/8/WE zostały ustanowione tzw. „środki przejściowe” umożliwiające wprowadzanie do obrotu produktów biobójczych z substancjami będącymi nadal w trakcie oceny w programie przeglądu. Takie produkty są udostępniane w poszczególnych krajach członkowskich na podstawie wewnętrznych tzw. procedur narodowych. Tym samym, sposób rejestracji danego produktu zaczął zależeć od etapu, na jakim substancja ta znajduje się w programie przeglądu. Jeżeli substancja danego produktu biobójczego jest nadal oceniana, produkt ten należy wprowadzać do obrotu zgodnie z przepisami krajowymi, natomiast w przypadku substancji już ocenionej i zatwierdzonej, należy stosować procedury uzgodnione na poziomie Unii Europejskiej.

Od dnia 1 września 2013 r., zaczęły obowiązywać przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr **528/2012** z dnia 22 maja 2012 r. w sprawie udostępniania na rynku i stosowania produktów biobójczych, które jednocześnie *uchyliły* dyrektywę 98/8/WE [3].

Z uwagi na fakt, iż rozporządzenie jest aktem prawnym umożliwiającym wdrożenie wymogów prawnych w tym samym czasie i w ujednolicony sposób w całej Unii, uznano, że będzie ono stosownym instrumentem prawnym dla zastąpienia dyrektywy 98/8/WE. Powodem modyfikacji przepisów w zakresie produktów biobójczych była również potrzeba większej ich harmonizacji na szczeblu unijnym. Głównym założeniem rozporządzenia nr 528/2012 jest poprawa swobodnego przepływu

produktów biobójczych w Unii Europejskiej, przy jednoczesnym zapewnieniu wysokiego poziomu ochrony zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska.

Zgodnie z artykułem 89 rozporządzenia nr 528/2012, Komisja Europejska kontynuuje program przeglądu, zapoczątkowany przepisami dyrektywy 98/8/WE. Istniejące substancje czynne są w dalszym ciągu sukcesywnie poddawane ocenie pod kątem możliwości ich wykorzystywania w produktach biobójczych. Szczegółowe zasady realizacji tego programu, dostosowane do nowych przepisów wynikających z ww. rozporządzenia, zostały wprowadzone rozporządzeniem delegowanym Komisji nr 1062/2014 [4].

Pomimo, że przepisy rozporządzenia 528/2012 są stosowane bezpośrednio na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, poszczególne regulacje tego rozporządzenia wymagały wprowadzenia dodatkowych przepisów zapewniających i umożliwiających prawidłowe jego stosowanie. W tym celu została utworzona i opublikowana *ustawa z dnia 9 października 2015 r. o produktach biobójczych* [5]. Ustawa ta określa między innymi szczegółowe zasady udostępniania produktów biobójczych, zawierających substancje nadal oceniane w programie przeglądu, czyli wprowadzane do obrotu zgodnie z przepisami krajowymi.

Produkt biobójczy – definicja

Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją, zawętą w art. 3 ust. 1 litera a) rozporządzenia nr 528/2012, za produkt biobójczy należy uznać:

- każdą substancję lub mieszaninę w postaci, w jakiej jest dostarczana użytkownikowi, składającą się z jednej lub kilku substancji czynnych lub zawierającą lub wytwarzającą jedną lub więcej substancji czynnych, której przeznaczeniem jest niszczenie, odstraszenie, unieszkodliwianie organizmów szkodliwych, zapobieganie ich działaniu lub zwalczanie ich w jakikolwiek sposób inny niż działanie czysto fizyczne lub mechaniczne;
- każdą substancję lub mieszaninę, wytwarzaną z substancji lub mieszanin, przeznaczoną do niszczenia, odstraszenia, unieszkodliwiania organizmów szkodliwych, zapobiegania ich działaniu lub zwalczaniu ich w jakikolwiek sposób inny niż działanie czysto fizyczne lub mechaniczne, które same nie są objęte zakresem części pierwszej;

- za produkt biobójczy uznaje się również wyrób poddany działaniu produktów biobójczych o podstawowej funkcji biobójczej.

Przykład 1. Chusteczka przeznaczona do dezynfekcji powierzchni.

Przykład 2. Moskitiera nasączona środkiem odstraszającym owady.

Warto zwrócić uwagę, że definicja produktu biobójczego zawarta w rozporządzeniu nr 528/2012 została rozszerzona w porównaniu z poprzednio obowiązującą definicją określoną w dyrektywie 98/8/WE. Nowa definicja została uszczegółowiona w odniesieniu do produktów biobójczych generowanych *in situ*. Są to produkty, których substancje czynne powstają w miejscu ich zastosowania, w wyniku reakcji innych substancji, określanych jako prekursory, lub też z wykorzystaniem specyficznych urządzeń, np. generatora, elektrolizery.

Rozszerzenie pierwszej części definicji poprzez dodanie zwrotu „wytwarzającą jedną lub więcej substancji czynnych” spowodowało, że za produkty biobójcze należy aktualnie uznać również prekursory, które są dostarczane użytkownikom z intencją generowania produktu biobójczego.

Przykład 3. Tlen udostępniany w celu wytwarzania *in situ* ozonu.

Przykład 4. Chlorek sodu udostępniany w celu wytwarzania *in situ* dwutlenku chloru w procesie elektrolizy.

Z kolei, część druga definicji wyraźnie wskazuje, iż produktami biobójczymi są produkty (lub substancje) wytwarzane *in situ*, niezależnie czy w tym celu jest dostarczony prekursor czy też nie. Dotyczy to m.in. przypadków gdy prekursory produktów biobójczych są substancjami ogólnie dostępnymi i nie są wprowadzane na rynek z intencją wytwarzania produktu biobójczego, np. tlen atmosferyczny, sól kuchenna.

Przykład 5. Ozon generowany *in situ* z powietrza atmosferycznego.

Przykład 6. Nadtlenek wodoru generowany *in situ* z wody morskiej w procesie elektrolizy.

Obowiązek rejestracji produktów biobójczych

Zgodnie z art. 5 ustawy o produktach biobójczych, tylko produkty biobójcze, na które zostało wydane

odpowiednie pozwolenie lub zezwolenie na handel równoległy mogą być udostępniane i stosowane na terytorium Polski [5].

O pozwolenie umożliwiające obrót produktem biobójczym w Polsce może ubiegać się przedsiębiorca lub jego przedstawiciel, mający siedzibę na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej, Konfederacji Szwajcarskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA).

Jako biobójcze mogą być zarejestrowane jedynie produkty spełniające łącznie wszystkie poniższe przesłanki [3]:

1. powinien podlegać kryteriom definicji produktu biobójczego: zgodnie z art. 3 ust. 1 rozporządzenia nr 528/2012,
2. przeznaczenie produktu powinno zawierać się w kategoriach i grupach produktowych zawartych w Załączniku V do rozporządzenia nr 528/2012;
3. dostawcy substancji czynnych danego produktu muszą znajdować się w wykazie, o którym mowa w art. 95 rozporządzenia nr 528/2012,

oraz *obowiązkowo*, w zależności od statusu substancji czynnej, jedną z poniższych:

1. substancje czynne zawarte w produkcie powinny być notyfikowane i znajdować się w Załączniku II rozporządzenia nr 1062/2014. w odpowiednich dla deklarowanego przeznaczenia produktu grupach produktowych;
2. substancje czynne muszą być zatwierdzone jako istniejące substancje czynne i być dopuszczone do stosowania w produktach biobójczych, uwzględniając rozporządzenie nr 528/2012;
3. substancje czynne muszą być wymienione w załączniku I do w/w rozporządzenia i nie naruszać żadnych ograniczeń tam wymienionych.

Ważne: Jeżeli produkt spełnia definicję produktu biobójczego, ale jednocześnie nie może być zarejestrowany jako taki, ponieważ nie spełnia wymaganych powyżej warunków, *nie może* być udostępniany na rynku i stosowany jako produkt biobójczy.

Wybór procedury rejestracyjnej

Aktualnie, produkty biobójcze będące w obrocie i stosowane w Polsce mogą być rejestrowane zgodnie z:

- procedurą narodową (na podstawie przepisów ustawy o produktach biobójczych), lub

- procedurami europejskimi (na podstawie przepisów rozporządzenia nr 528/2012).

Możliwość zastosowania określonej ścieżki rejestracyjnej wynika bezpośrednio ze statusu substancji czynnych danego produktu biobójczego.

Uwagi do Tabeli 1:

Substancje oceniane w programie przeglądu to substancje włączone do programu oceny istniejących substancji czynnych w celu ich zatwierdzenia do stosowania w produktach biobójczych [3]. Podstawy założeń tego programu opisano w rozdziale 1 niniejszego artykułu. Substancje oceniane w programie przeglądu są wymienione w załączniku do rozporządzenia nr 2017/698, w odniesieniu do konkretnych grup produktowych, w których są oceniane [6].

Lista substancji czynnych ocenianych w programie przeglądu znajduje się również w wykazie dostępnym na stronie internetowej ECHA, ze statusem „*under review*” („w przeglądzie”).

Należy jednak pamiętać, że w odniesieniu do substancji czynnych wymienionych w załączniku rozporządzenia nr 2017/698, w zależności od rezultatu ich oceny, systematycznie podejmowane są decyzje w sprawie ich zatwierdzenia lub niezatwierdzenia. W związku z powyższym, aby mieć pewność co do statusu danej substancji, należy sprawdzić czy w odniesieniu do niej nie została opublikowana w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej decyzja wykonawcza Komisji w sprawie jej niezatwierdzenia albo czy nie zostało opublikowane rozporządzenie wykonawcze Komisji zatwierdzające ją jako substancję czynną do stosowania w produktach biobójczych w danej grupie produktowej.

Zatwierdzone substancje czynne to substancje, które pozytywnie przeszły proces oceny i zostały zatwierdzone do użycia w produktach biobójczych dla danej grupy produktowej na podstawie stosownego rozpo-

ządzenia wykonawczego Komisji. Lista substancji czynnych zatwierdzonych do stosowania w produktach biobójczych (zarówno tych, które otrzymały zezwolenia zgodnie z dyrektywą 98/8/WE jak i rozporządzeniem nr 528/2012) znajduje się w aktualizowanym wykazie dostępnym na stronie internetowej ECHA [7]. (<https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>). Substancje te mają w przedmiotowym wykazie status „*approved*” („zatwierdzone”). Dla każdej zatwierdzonej substancji udostępniono w wykazie sprawozdania z jej oceny.

Substancje oceniane jako „nowe” to substancje oceniane w celu ich zatwierdzenia do stosowania w produktach biobójczych, ale nie włączone do programu przeglądu. Substancje te nie były dostępne na rynku do dnia 14 maja 2000 r. i tym samym nie mogą zostać poddane ocenie w programie przeglądu jako „istniejące” substancje czynne. W przypadku produktów biobójczych zawierających takie substancje nie mają zastosowania środki przejściowe opisane w art. 89 rozporządzenia nr 528/2012. Tym samym, nie ma możliwości rejestrowania produktów biobójczych zawierających substancje czynne ocenianych jako „nowe” w oparciu o przepisy krajowe. Lista substancji ocenianych jako „nowe” jest również dostępna w opisanym powyżej wykazie, na stronie internetowej ECHA. Substancje te mają status „*under review*” („w przeglądzie”).

Należy zwrócić uwagę, że w wykazie substancji czynnych dostępnym na stronie internetowej ECHA, status „*under review*” mają zarówno substancje znajdujące się w programie przeglądu jak i substancje czynne oceniane jako „nowe”. Aby odróżnić oba typy substancji, należy dodatkowo zweryfikować status substancji czynnej w oparciu rozporządzenie nr 2017/698.

Tabela 1. Możliwy sposób rejestracji produktu biobójczego, w zależności od statusu jego substancji czynnych [3,5]

Status substancji czynnych w produkcie	Procedura rejestracji	Typ pozwolenia
Oceniane w programie przeglądu	Narodowa	Pozwolenie na obrót
Oceniane w programie przeglądu i zatwierdzone	Narodowa (do momentu zatwierdzenia ostatniej substancji czynnej)	Pozwolenie na obrót
Zatwierdzone	Europejskie	Pozwolenie krajowe
		Pozwolenie unijne
		Zezwolenie na handel równoległy
Włączone do załącznika I rozporządzenia nr 528/2012	Europejskie	Pozwolenie w procedurze uproszczonej
Oceniane jako „nowe”	Europejskie	Pozwolenie tymczasowe

Rejestracja produktów biobójczych w procedurze narodowej

Procedurę narodową można zastosować w przypadku rejestracji produktów biobójczych zawierających wyłącznie substancje czynne oceniane w programie przeglądu lub zawierających oprócz substancji ocenianych w programie przeglądu również substancje już zatwierdzone.

Pozwolenie na obrót obowiązuje tylko i wyłącznie w Polsce. Wymogi dotyczące składanej w procesie rejestracji dokumentacji są opisane w art. 17 ustawy z dnia 9 października o produktach biobójczych. Koszt złożenia wniosku - 1000 PLN.

Zgodnie z art. 20 ww. ustawy, pozwolenie na obrót wydaje się w terminie 6 miesięcy od dnia otrzymania kompletnego wniosku o wydanie tego pozwolenia wraz z wymaganą dokumentacją. Termin ten należy szczególnie uwzględnić, planując rejestrację produktów zawierających substancję(e) czynną(e) z bliskim terminem jej zatwierdzenia [5,8].

Zmiana danych w pozwoleniu na obrót

Zmiana danych w pozwoleniu na obrót dokonywana jest w oparciu o art. 27 ustawy o produktach biobójczych. Koszt złożenia wniosku o zmianę danych wynosi 500 PLN.

Natomiast zmiana podmiotu odpowiedzialnego w pozwoleniu na obrót dokonywana jest na podstawie art. 28 ustawy o produktach biobójczych. Koszt złożenia wniosku o zmianę podmiotu odpowiedzialnego wynosi 100 PLN [5,8].

Rejestracja produktów biobójczych w procedurach europejskich

Rejestracja produktów biobójczych według procedur europejskich odbywa się zgodnie z zasadami opisanymi w rozporządzeniu nr 528/2012 [3,9]. Składanie wniosków w procedurach europejskich odbywa się wyłącznie w drodze elektronicznej, za pośrednictwem systemu R4BP3, udostępnianego przez ECHA [10] (<https://r4bp.echa.europa.eu/r4bp-web-industry/index.xhtml>).

Wymaganą dokumentację należy przygotować w programie IUCLID 6, który jest również udostępniany na stronie ECHA [11] (<https://iuclid6.echa.europa.eu>). Z uwagi na fakt, że przygotowanie dokumentacji, umożliwiającej przeprowadzenie właściwej oceny produktu biobójczego, jest skomplikowanym

procesem, ECHA opublikowała na swych stronach liczne poradniki odnoszące się zarówno do wymaganych w procesie rejestracji informacji jak i sposobu przeprowadzania oceny przedstawionej dokumentacji. Poradniki są dostępne na następującej stronie [12]: <https://echa.europa.eu/pl/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>.

ECHA publikuje również poradniki dotyczące technicznych aspektów składania wniosków. Opisują one w szczegółowy sposób m.in. jak stworzyć wymaganą dokumentację w programie IUCLID oraz jak składać wnioski w systemie R4BP3. Poradniki są dostępne na następującej stronie [13]: <https://echa.europa.eu/pl/support/dossier-submission-tools/r4bp/biocides-submission-manuals>.

Pozwolenie krajowe

Pozwolenie krajowe na udostępnianie na rynku i stosowanie produktu biobójczego może być wydane dla produktu zawierającego wyłącznie zatwierdzone substancje czynne lub substancje włączone do załącznika I rozporządzenia 528/2012. Jest ono wydawane przez organ kompetentny kraju członkowskiego, w którym produkt ma być udostępniany i stosowany oraz obowiązuje jedynie w kraju, w którym zostało wydane.

Wniosek o pozwolenie krajowe może zostać złożony w dowolnym czasie po zatwierdzeniu substancji czynnej.

Wymogi dotyczące dokumentacji składanej w procesie rejestracji opisane są w art. 20 rozporządzenia nr 528/2012. Wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie składa razem z wnioskiem następujące dokumenty:

- dokumentację lub upoważnienie do korzystania z danych dotyczących produktu biobójczego, które spełniają wymogi określone w załączniku III rozporządzenia nr 528/2012;
- charakterystykę produktu biobójczego zawierającą odpowiednie informacje, o których mowa w art. 22 ust. 2 lit. a), b) oraz e)–q) powyższego rozporządzenia, jeżeli ma on zastosowanie;
- dokumentację lub upoważnienie do korzystania z danych dla produktu biobójczego, które spełniają wymogi określone w załączniku II dotyczące każdej substancji czynnej zawartej w danym produkcie biobójczym.

Koszt oceny kompletności wniosku i oceny merytorycznej dokumentacji wynosi 50 000 PLN. W przypadku produktu identycznego z produktem ocenianym w celu zatwierdzenia substancji czynnej, opłata wynosi 5 000 PLN.

W przypadku ubiegania się o pozwolenie krajowe w odniesieniu do produktu biobójczego udostępnianego już na rynku na podstawie wydanego pozwolenia na obrót, należy pamiętać aby wniosek o pozwolenie w procedurze europejskiej został złożony nie później niż w dniu zatwierdzenia ostatniej z substancji czynnych w danej grupie produktowej przedmiotowego produktu. Jeżeli taki wniosek nie zostanie złożony lub zostanie złożony po upływie tego terminu, wówczas zgodnie z art. 36 ust. 1 ustawy o produktach biobójczych, pozwolenie na obrót zostanie wygaszone w terminie 180 dni od dnia zatwierdzenia ostatniej substancji czynnej tego produktu. W związku z powyższym, w przypadku gdy intencją wnioskodawcy jest utrzymanie na rynku produktu zarejestrowanego zgodnie z procedurą narodową, zaleca się aby wnioski o pozwolenia krajowe w procedurach europejskich były składane odpowiednio wcześniej, w czasie umożliwiającym ich właściwą weryfikację [3,8].

Rodzina produktów biobójczych

Pozwolenie krajowe na udostępnianie na rynku i stosowanie produktu biobójczego może być wydane zarówno dla pojedynczego produktu jak i dla rodziny produktów biobójczych.

Zgodnie z definicją, zawartą w art. 3 ust. 1 litera s) rozporządzenia nr 528/2012, rodzina produktów biobójczych to grupa produktów biobójczych o podobnych zastosowaniach, zawierających substancje czynne o takich samych specyfikacjach oraz charakteryzującymi się określonymi różnicami w składzie, które nie wpływają negatywnie na poziom ryzyka stwarzanego przez nie ani nie ograniczają w istotny sposób ich skuteczności.

Wszystkie produkty należące do tej samej rodziny produktów biobójczych są objęte jednym pozwoleniem. Szczegółowe wytyczne odnośnie praktycznych aspektów ubiegania się o pozwolenie na udostępnianie na rynku i stosowanie dla rodziny produktów biobójczych można znaleźć w następujących dokumentach Komisji, opublikowanych na stronach CIRCABC: *CA-Nov14-Doc.5.8 – Final.rev3 Implementing the new concept of biocidal product families* oraz *CA-May15-Doc.4.6.a – Final Summary of product characteristics for a biocidal product family* [14,15].

W czasie projektowania rodziny produktów biobójczych istotnym jest, aby pamiętać, że klasyfikacja, zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia i zwroty wskazujące środki ostrożności dla wszystkich produktów w danej rodzinie produktów biobójczych muszą być takie same lub mniej „rygorystyczne” [3,8].

Koszt oceny formalnej wniosku i oceny merytorycznej dokumentacji o pozwolenie krajowe na rodzinę produktów biobójczych wynosi 100 000 PLN.

Wzajemne uznawanie pozwoleń

W przypadku, gdy wnioskodawca planuje wprowadzić do obrotu ten sam produkt w kilku krajach, istnieje możliwość wzajemnego uznania wydanego już pozwolenia krajowego na dany produkt. Wzajemnie uznać można zarówno pozwolenie na pojedynczy produkt, jak i na rodzinę produktów biobójczych.

W przypadku gdy *pozwolenie na dany produkt zostało już wydane*, wnioskodawca może składać wniosek o jego *wzajemne uznanie sekwencyjne (MRS)*, zgodnie z art. 33 rozporządzenia nr 528/2012. Wniosek może być złożony w dowolnym czasie po uzyskaniu pozwolenia krajowego. Wnioski należy składać we wszystkich krajach, w których produkt miałby być udostępniany na rynku.

W sytuacji, gdy wnioskodawca, chce ubiegać się o wzajemne uznanie pozwolenia w odniesieniu do *produktu biobójczego, który jeszcze nie uzyskał pozwolenia krajowego* powinien złożyć wniosek o jego *wzajemne uznanie równoległe (MRP)*, zgodnie z art. 34 rozporządzenia nr 528/2012. Wniosek powinien zostać złożony jednocześnie z wnioskiem o wydanie pozwolenia krajowego na udostępnianie na rynku i stosowanie produktu biobójczego w kraju oceniającym. Odpowiednie wnioski o wzajemne uznanie pozwolenia powinny być złożone we wszystkich krajach, w których produkt miałby być udostępniany na rynku.

Pozwolenia wydane w procedurze MRP i MRS obowiązują tylko w krajach, w których są wydane. Właścicielem pozwolenia wydanego w procedurze MRS lub MRP może być inny podmiot, niż właściciel pozwolenia na produkt referencyjny, które było przedmiotem wzajemnego uznania. Nowy podmiot musi posiadać prawa do danych będących podstawą wydania tego pozwolenia. Ważnym jest, aby pamiętać, że produkt posiadający pozwolenie krajowe na udostępnianie na rynku i stosowanie, może być przedmiotem wzajemnego uznania w danym kraju tylko raz [3,8].

Koszt złożenia oceny wniosku dla pojedynczego produktu (MRS, MRP) wynosi 6250 PLN. W przypadku wniosku dla rodziny produktów biobójczych – 12500 PLN.

Pozwolenie dla takich samych produktów biobójczych

Pozwolenie na takie same produkty biobójcze może zostać wydane na produkt, na który zostało już wydane pozwolenie krajowe, pozwolenie unijne lub pozwolenie w procedurze uproszczonej („produkt referencyjny”). Można również wystąpić z wnioskiem o pozwolenie na taki sam produkt dla produktu, na który został złożony odpowiedni wniosek o takie pozwolenie („przyszły produkt referencyjny”) [16, 17]. Różnice między takim samym produktem i powiązaniem „produktem referencyjnym” dotyczą jedynie informacji, które mogą być przedmiotem zmian administracyjnych, zgodnie z rozporządzeniem wykonawczym (UE) nr 354/2013 [18].

Produkt referencyjny może być pojedynczym produktem, lub też produktem należącym do rodziny produktów biobójczych. Wytyczne Komisji Europejskiej dotyczące składania wniosku o taki sam produkt na pojedynczy produkt z rodziny produktów biobójczych można znaleźć w dokumencie: *CA-March15-Doc.4.7-Final Applications for a same biocidal product of an individual product of a biocidal product family* [19].

Pozwolenie na taki sam produkt składa się do organu kompetentnego kraju członkowskiego, w którym produkt będzie udostępniany. Właścicielem pozwolenia na taki sam produkt może być podmiot będący właścicielem pozwolenia na produkt referencyjny, lub inny podmiot.

Szczegółowe zasady dotyczące wydawania pozwoleń na takie same produkty zostały opisane w rozporządzeniu wykonawczym Komisji nr 414/2013 z dnia 6 maja 2013 r. określającym procedurę wydawania pozwoleń dla takich samych produktów biobójczych zgodnie z rozporządzeniem nr 528/2012. Dodatkowo, w rozporządzeniu wykonawczym Komisji nr 2016/1802 z dnia 11 października 2016 r. zmieniającym rozporządzenie wykonawcze nr 414/2013, zasady te zostały doprecyzowane w odniesieniu do produktów, które uzyskały pozwolenie unijne lub zostały zarejestrowane zgodnie z procedurą uproszczoną.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, należy podkreślić, że na taki sam produkt wydawane jest niezależne pozwolenie tzn. z innym numerem pozwolenia niż pozwolenie dla produktu referencyjnego. Natomiast data wygaśnięcia pozwolenia dla takiego samego produktu pozostaje ta sama jak data wygaśnięcia pozwolenia dla produktu referencyjnego. W związku z tym, pozwolenia na stosowanie takiego samego produktu lub powiązanego produktu referencyjnego mogą być zmieniane lub unieważnione niezależnie od siebie [3, 9].

Pozwolenie w procedurze uproszczonej

Wydanie pozwolenia w procedurze uproszczonej jest możliwe jedynie w sytuacji, gdy dany produkt biobójczy zawiera wyłącznie substancje czynne wymienione w załączniku I do rozporządzenia nr 528/2012 i nie naruszają one żadnych ograniczeń wymienionych w tym załączniku. Procedura ta została wprowadzona w celu zachęcania do stosowania produktów biobójczych, które są mniej szkodliwe dla zdrowia ludzi i zwierząt oraz dla środowiska.

Wnioski o udzielenie pozwolenia w procedurze uproszczonej składa się do Europejskiej Agencji Chemikaliów, wskazując, który właściwy organ w państwie członkowskim przeprowadzi ocenę wniosku.

Zasady wydawania pozwolenia w procedurze uproszczonej zostały opisane w art. 25 ww. rozporządzenia. Pozwolenia wydane w procedurze uproszczonej nie podlegają konieczności wzajemnego uznania przed wprowadzeniem ich na rynek w innym kraju członkowskim. Właściciel pozwolenia musi jednak powiadomić państwo członkowskie, w którym chce udostępniać produkt, nie później niż 30 dni przed wprowadzeniem go do obrotu na jego terytorium. Powiadomienia dokonuje się za pośrednictwem R4BP 3 [3,8].

Produkt biobójczy kwalifikuje się do uproszczonej procedury udzielania pozwoleń, jeżeli spełnia wszystkie następujące warunki:

- wszystkie substancje czynne znajdujące się w tym produkcie biobójczym są wymienione w załączniku I do rozporządzenia nr 528/2012 i nie naruszają żadnych ograniczeń tam wymienionych;
- produkt biobójczy nie zawiera żadnej substancji potencjalnie niebezpiecznej;
- produkt biobójczy nie zawiera żadnych nanomateriałów;
- produkt biobójczy jest wystarczająco skuteczny;
- postępowanie z produktem biobójczym i jego planowane wykorzystanie nie wymagają stosowania środków ochrony indywidualnej.

Koszt oceny dokumentacji do wniosku o udzielenie pozwolenia w procedurze uproszczonej wynosi 10 000 PLN. W przypadku produktu identycznego z produktem ocenianym w celu włączenia substancji do załącznika I rozporządzenia 528/2012, opłata wynosi 1 000 PLN. Powyższe kwoty dotyczą tylko opłat wnoszonych na rzecz organu oceniającego wniosek.

Pozwolenie unijne

Pozwolenie unijne może być wydane dla produktu biobójczego lub rodziny produktów biobójczych, zawierających wyłącznie zatwierdzone substancje czynne. Pozwolenie to wydawane jest przez Komisję Europejską i obowiązuje na terenie całej Unii Europejskiej, o ile w pozwoleniu nie określono inaczej. W poszczególnych krajach, których dotyczy dane pozwolenie unijne, daje ono ich właścicielom takie same przywileje i nakłada na nich takie same obowiązki, jak wydane w tych krajach indywidualne pozwolenia krajowe.

Należy podkreślić, że podobnie jak w przypadku pozwoleń krajowych, złożenie wniosku o wydanie pozwolenia unijnego daje możliwość utrzymania na rynku istniejącego produktu biobójczego udostępnianego już na rynku na podstawie wydanego pozwolenia na obrót. Aby było to możliwe, wniosek o pozwolenie unijne musi zostać złożony nie później niż w dniu zatwierdzenia ostatecznie z substancji czynnych w danej grupie produktowej przedmiotowego produktu [3,8].

Wnioski o udzielenie pozwolenia unijnego składa się do Europejskiej Agencji Chemikaliów, wskazując, który właściwy organ w państwie członkowskim przeprowadzi ocenę wniosku. Na stronie internetowej ECHA publikowana jest lista produktów biobójczych, które uzyskały pozwolenie unijne.

Zasady wydawania pozwoleń unijnych zostały opisane w rozdziale VIII rozporządzenia nr 528/2012. Pozwolenie unijne może zostać wydane dla produktów biobójczych, które mogą być stosowane na podobnych warunkach na terenie całej Unii, z wykluczeniem produktów zawierających substancje czynne spełniające kryteria wyłączenia zgodnie z art. 5 rozporządzenia nr 528/2012 oraz produktów należących do grup produktowych 14, 15, 17, 20 i 21.

Pozwolenia unijne mogą być udzielane w różnych terminach w zależności, czy dany produkt zawiera „nowe” czy „istniejące” substancje czynne:

- od 1 września 2013 r. – na produkty biobójcze zawierające jedną nową substancję czynną lub większą ich liczbę i produkty biobójcze z grup produktowych 1, 3, 4, 5, 18 i 19.
- od 1 stycznia 2017 r. – na produkty biobójcze z grup produktowych 2, 6 i 13.
- od 1 stycznia 2020 r. – na produkty biobójcze z pozostałych grup produktowych tzn. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16 i 22.

Koszt oceny dokumentacji do wniosku dla pojedynczego produktu wynosi 150 000 PLN; w przypadku

wniosku dla rodziny produktów biobójczych – 300 000 PLN. Natomiast dla produktu identycznego z produktem ocenianym w celu zatwierdzenia substancji, opłata wynosi 40 000 PLN. Powyższe kwoty dotyczą tylko opłat wnoszonych na rzecz organu oceniającego wniosek.

Opłaty wnoszone na rzecz ECHA są określone w załączniku II rozporządzenia nr 564/2013 z dnia 18 czerwca 2013 r. w sprawie opłat i należności wnoszonych na rzecz Europejskiej Agencji Chemikaliów na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 w sprawie udostępniania na rynku i stosowania produktów biobójczych [20].

Pozwolenie tymczasowe

Pozwolenie tymczasowe wydaje się na okres nieprzekraczający trzech lat na produkt biobójczy zawierający nową substancję czynną (jeszcze niezatwierdzoną). Pozwolenie tymczasowe może być pozwoleniem o zasięgu krajowym lub unijnym i może zostać wydane, jeżeli:

- właściwy organ kompetentny przeprowadził już ocenę dokumentacji substancji czynnej tego produktu zgodnie z art. 8 rozporządzenia nr 528/2012 oraz zlecił zatwierdzenie tej substancji;
- organy oceniające wniosek o pozwolenie (organy kompetentne krajów członkowskich lub ECHA- w przypadku pozwolenia unijnego) uznały, że dany produkt biobójczy będzie spełniał odpowiednie wymogi określone w art. 19 ww. rozporządzenia.

Zasady wydawania pozwoleń tymczasowych oraz ich przedłużeń są opisane w art. 55 rozporządzenia nr 528/2012.

Koszt oceny formalnej i oceny merytorycznej wniosku dla pojedynczego produktu wynosi 5 000 PLN. W przypadku produktu identycznego z produktem ocenianym w celu zatwierdzenia substancji, opłata wynosi 1000 PLN [8].

Zezwolenia na handel równoległy

Zezwolenie na handel równoległy może zostać udzielone w danym państwie członkowskim („państwie wprowadzenia”) dla produktu biobójczego, na który wydano pozwolenie krajowe w innym państwie członkowskim („państwie pochodzenia”), jeżeli organ oceniający uzna, że produkt w odniesieniu do którego złożono wniosek o zezwolenie

i produkt na który zostało wydane pozwolenie („produkt referencyjny”) są takie same, zgodnie z art. 53 ust. 3 rozporządzenia nr 528/2012.

Produkt biobójczy uznaje się za taki sam jak produkt referencyjny jedynie w przypadku, gdy spełnione są wszystkie poniższe wymogi:

1. zostały one wytworzone przez to samo przedsiębiorstwo, przez przedsiębiorstwo powiązane lub na licencji w takim samym procesie produkcyjnym;
2. są one identyczne pod względem specyfikacji i wartości substancji czynnych oraz rodzaju formy użytkowej;
3. są takie same pod względem substancji niebędących substancjami czynnymi;
4. rozmiar, materiał i forma ich opakowania są takie same albo równoważne pod względem możliwego niepożądanego wpływu na bezpieczeństwo produktu w odniesieniu do zdrowia ludzi, zdrowia zwierząt lub do środowiska.

Zezwolenie na handel równoległy ustanawia takie same warunki udostępnienia na rynku i stosowania oraz ma taki sam termin ważności jak pozwolenie na produkt referencyjny.

Zasady wydawania zezwoleń na handel równoległy są opisane w art. 53 rozporządzenia nr 528/2012.

Koszt oceny formalnej i merytorycznej wniosku dla pojedynczego produktu wynosi 2 000 PLN [8].

Zmiany danych w pozwoleniach wydanych procedurach europejskich

Właściciel pozwolenia ma prawo wnioskować o zmianę danych w wydanym pozwoleniu w oparciu o przepisy rozporządzenia nr 528/2012. Zmian w warunkach pozwolenia może dokonać organ, do którego został złożony wniosek o zmianę lub w przypadku pozwolenia unijnego – Komisja Europejska. Procedury przeprowadzania zmian zostały szczegółowo opisane w rozporządzeniu nr 354/2013 [18].

Koszt przeprowadzenia zmian zależy od rodzaju i ilości zmian w danym wniosku. Poszczególne kwoty są wymienione w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 grudnia w sprawie opłat za czynności związane z dopuszczeniem produktu biobójczego do obrotu [8].

Piśmiennictwo:

1. Dyrektywa 98/8/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 lutego 1998 r. dotycząca wprowadzania do obrotu produktów biobójczych (Dz. Urz. WE L 123 z 24.04.1998, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 3, t. 23, str. 3).
2. Ustawa z dnia 13 września 2002r. o produktach biobójczych (Dz.U. z 2015 r., poz. 242).
3. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 z 22 maja 2012 r. w sprawie udostępniania na rynku i stosowania produktów biobójczych (Dz. U. UE. L 167 z 27.06.2012, str. 1z późn. zm.).
4. Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) nr 1062/2014 z dnia 4 sierpnia 2014r. w sprawie programu pracy, którego celem jest systematyczne badanie wszystkich istniejących substancji czynnych zawartych w produktach biobójczych, o których mowa w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 (Dz. U. UE. L 294 z 10.10.2014, str. 1).
5. Ustawa z dnia 9 października 2015 r. o produktach biobójczych (Dz. U. z 2015 r. poz. 1926).
6. Rozporządzenie Delegowane Komisji (UE) 2017/698 z dnia 3 lutego 2017 r. zmieniające rozporządzenie delegowane (UE) nr 1062/2014 w sprawie programu pracy, którego celem jest systematyczne badanie wszystkich istniejących substancji czynnych zawartych w produktach biobójczych, o których mowa w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 w sprawie udostępniania na rynku i stosowania produktów biobójczych (Dz. U. UE. L 103 z 19.04.2017 r., str. 1).
7. Biocidal Active Substances, Europejska Agencja Chemikaliów, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie opłat za czynności związane z dopuszczeniem produktu biobójczego do obrotu (Dz. U z 2015 r. poz. 2192).
9. Practical Guide on Biocidal Products Regulation, Europejska Agencja Chemikaliów, <https://echa.europa.eu/practical-guides/bpr-practical-guides>
10. Europejska Agencja Chemikaliów, <https://r4bp.echa.europa.eu/r4bp-web-industry/index.xhtml>
11. Europejska Agencja Chemikaliów, <https://uclid6.echa.europa.eu>
12. Europejska Agencja Chemikaliów, <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>
13. Europejska Agencja Chemikaliów, <https://echa.europa.eu/support/dossier-submission-tools/r4bp/biocides-submission-manuals>
14. CA-Nov14-Doc.5.8 – Final.rev3 Implementing the new concept of biocidal product families, CIRCABC.
15. CA-May15-Doc.4.6.a – Final Summary of product characteristics for a biocidal product family, CIRCABC.
16. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) nr 414/2013 z dnia 6 maja 2013 r. określające procedurę wydawania pozwoleń dla takich samych produktów biobójczych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 (Dz. U. UE. L 125 z 07.05.2013).
17. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) nr 2016/1802 z dnia 11 października 2016 r. zmieniające rozporządzenie wykonawcze (UE) nr 414/2013 określające procedurę wydawania pozwoleń dla takich samych produktów biobójczych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 (Dz. U. UE. L 275 z 12.10.2016, str. 34).
18. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) nr 354/2013 z dnia 18 kwietnia 2013 r. w sprawie zmian produktów biobójczych, na które udzielono pozwolenia zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 (Dz. U. UE. L 109 z 19.04.2016, str. 4).
19. CA-March15-Doc.4.7-Final Applications for a same biocidal product of an individual product of a biocidal product family, CIRCABC.
20. Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) nr 564/2013 z dnia 18 czerwca 2013 r. w sprawie opłat i należności wnoszonych na rzecz Europejskiej Agencji Chemikaliów na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 w sprawie udostępniania na rynku i stosowania produktów biobójczych (Dz. U. UE. L 167 z 19.06.2013, str. 17).

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.

*Barbara Jaworska-Luczak
Wiceprezes ds. Produktów Biobójczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*