

## Zalecany sposób postępowania z komunikatami bezpieczeństwa na podstawie Informacji Prezesa Urzędu z dnia 11.09.2019 w sprawie zasad uzgadniania i rozpowszechniania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)

*Recommended Method Of Dealing With Safety Communication On The Basis Of The Information Of The President Of The Office Of 11.09.2019 On Rules For The Agreeing And Disseminating Of Communication On Safety Use Medical Products Directed To Healthcare Professionals (Direct Healthcare Professional Communication, Dhpc)*

Edyta Smyła

Departament Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** komunikat bezpieczeństwa, komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia, DHPC, Informacja Prezesa Urzędu

**Streszczenie:**

W artykule zostały omówione zapisy zawarte w dokumencie Informacja Prezesa Urzędu z dnia 11.09.2019 r. w sprawie zasad uzgadniania i rozpowszechniania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczące sposobu postępowania z komunikatami bezpieczeństwa, kierowanymi do fachowych pracowników ochrony zdrowia.

**Key words:** safety communication, Direct Healthcare Professional Communication, DHPC, Information of the President of the Office

**Summary:**

The article has discussed provisions, which are included in the document Information of the President of the Office of 11.09.2019 on rules for the agreeing and disseminating of communication on safety use medical products directed to healthcare professionals (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC), concerning how to deal with safety communication directed to healthcare professionals.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej *Urząd*) dnia 11.09.2019 została opublikowana wytyczna, która opisuje sposób postępowania ze składanymi przez podmioty odpowiedzialne komunikatami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, kierowanymi do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Dokument o tytule - *Informacja Prezesa Urzędu z dnia 11.09.2019 r. w sprawie zasad uzgadniania i rozpowszechniania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia* (dalej *Informacja Prezesa*) został przygotowany w odpowiedzi na potrzeby podmiotów odpowiedzialnych, które zajmują

się przygotowaniem takich informacji [1]. Opublikowane zalecenia dostarczają informacji na temat poszczególnych etapów procesu, obowiązujących podstaw prawnych, stawianych wymogów wobec podmiotów, postępowania w przypadku wspólnego komunikatu.

Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia klasyfikowane są, jako jeden z rodzajów dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, w związku z czym powinny być uwzględnione w części V (Środki minimalizacji ryzyka w tym ocena skuteczności aktywności minimalizacji ryzyka) Planu Zarządzania Ryzykiem (*Risk Management Plan, RMP*) [2]. W większości przypadków potrzeba przygotowania komunikatu nie jest możliwa do przewidzenia

## Wykaz dat referencyjnych dotyczących częstotliwości składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (Lista EURD)

*List Of Reference Dates And Frequency Of Submission Of Periodic Safety Update Reports (Eurd List)*

dr Krystyna Cegielska-Perun

*Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

**Słowa kluczowe:** wykaz dat referencyjnych określających częstotliwość składania okresowych raportów o bezpieczeństwie, lista EURD, okresowy raport o bezpieczeństwie

**Streszczenie:**

Lista EURD jest to wykaz dat referencyjnych określających częstotliwość składania okresowego raportu o bezpieczeństwie dla danej substancji czynnej. Lista ta zawiera informacje o substancjach czynnych i/lub połączeniach różnych substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych, daty zakończenia zbierania danych dla tych substancji oraz częstotliwości składania okresowych raportów o bezpieczeństwie. Lista EURD dostępna jest na stronie Europejskiej Agencji Leków.

**Key words:** list of reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports, periodic safety update report

**Summary:**

The European Union reference dates (EURD) list is a list of active substances and combinations of active substances contained in medicinal products, together with the corresponding European Union reference dates, frequencies for submission of periodic safety update reports and related data lock points. EURD list is available on the European Medicines Agency website.

### Wstęp

Lista EURD jest to wykaz dat referencyjnych określających częstotliwość składania okresowego raportu o bezpieczeństwie (z ang. Periodic Safety Update Report, PSUR) dla danej substancji czynnej. Lista ta składa się z wykazu substancji czynnych i/lub połączenia różnych substancji czynnych uszeregowanych alfabetycznie i jest przygotowana w postaci pliku Excell. Podstawowym celem listy EURD było ujednoczenie dat składania PSUR umożliwiając ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania produktów dla tych samych substancji leczniczych, zbieranych przez różne podmioty, w określonych przedziałach czasowych. Pozwala to na przeprowadzenie jednej (wspólnej) oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. PSUR Single Assessment, PSUSA) dla tych samych substancji czynnych i/lub połączeń różnych substancji czynnych zarejestrowanych w procedurze narodowej (z ang. national authorisation procedure, NAP), centralnej (z ang. centralized authorisation procedure) lub w obu przypadkach (NAP/CAP), więcej niż w jednym państwie członkowskim Unii Europejskiej (UE). Należy zaznaczyć, że do produktów zarejestrowanych jako NAP zaliczamy również produkty, które uzyskały pozwolenia w procedurze wzajemnego

uznania (z ang. Mutual Recognition Procedure, MRP) albo w procedurze zdecentralizowanej (z ang. Decentralised Procedure, DCP). Lista EURD dostępna jest na stronie Europejskiej Agencji Leków (z ang. European Medicines Agency, EMA) w zakładce Human Regulatory -> Pharmacovigilance -> Periodic Safety Update Reports (PSURs). Referencyjne daty oraz częstotliwość składania PSUR są określone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) i Grupę Koordynacyjną ds. Procedury Wzajemnego Uznania i Procedury Zdecentralizowanej (z ang. The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, CMDh) po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (z ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Warto zaznaczyć, że wykaz ten jest „żywym” dokumentem (aktualizowany jest co miesiąc, oznaczony numerem wersji i datą), a więc może być zmieniany ilekroć PRAC, CHMP lub CMDh uzna to za konieczne w odpowiedzi na pojawienie się nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa albo umieszczenie nowo dopuszczonych substancji zgłoszonych przez podmioty odpowiedzialne. Substancje

# Zasady dostępu do Rejestru oraz dokumentów przedłożonych w postępowaniu w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego (art. 34 ustawy – Prawo farmaceutyczne)

*The Principles Of The Access To The Register And Documents Submitted In Marketing Authorization Proceedings (Article 34 Pharmaceutical Law)*

Jolanta Pietrkiewicz-Knecht

*Departament Prawny*

**Słowa kluczowe:** *Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrótu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, interes prawny, informacja publiczna*

**Streszczenie:**

*Przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza art. 34 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, ze zm., dalej: ustawa – Prawo farmaceutyczne) odnoszącego się do zagadnienia dostępu do Rejestru oraz dokumentów przedłożonych w postępowaniu w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego.*

**Key words:** *The Register of medical products allowed in the territory of the Republic of Poland, legal interest, public information*

**Summary:**

*The subject of this study is the analysis of the Article 34 of the Pharmaceutical Law of 6 September 2001 (JL of 2017, item 2211, as amended) which relates to the issue of the access to the Register and documents submitted in marketing authorization proceedings.*

## Informacje ogólne

Produkty lecznicze mogą być dostępne na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uprzednim uzyskaniu stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez uprawniony do tego organ. Tym organem w procedurze narodowej (ang. National Procedure – NP), zdecentralizowanej (ang. Decentralized Procedure – DCP) i wzajemnego uznania (ang. Mutual Recognition Procedure – MRP) jest Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (art. 3 ust. 3 ustawy – Prawo farmaceutyczne), zaś w procedurze scentralizowanej (ang. Centralised Procedure – CP) Komisja Europejska lub Rada Unii Europejskiej (art. 3 ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne).

Powyższe rozróżnienie determinuje miejsce przechowywania dokumentów przedkładanych w procesie uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego, jak również tryb wnoszenia o ich udostępnienie. Należy bowiem wskazać, iż „organ jest zobowiązany do udzielenia informacji, ale tylko takiej,

która znajduje się w jego posiadaniu i której używa do zrealizowania powierzonych prawem działań” (vide: postanowienie Naczelnego Sądu Administracyjnego z dnia 19 stycznia 2011 roku, I OSK 8/11, Legalis nr 615406). Jeżeli zatem pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego zostało wydane w procedurze scentralizowanej przez Komisję Europejską lub Radę Unii Europejskiej to dokumenty związane z przedmiotową rejestracją znajdują się w posiadaniu odpowiednich organów unijnych odpowiedzialnych za jego rejestrację, nie są zaś w posiadaniu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dlatego też, Prezes Urzędu nie posiada władztwa w zakresie ich udostępnienia.

Zasady dostępu do dokumentów przechowywanych przez instytucje unijne, tj. dokumentów sporządzanych lub otrzymywanych przez nie i pozostających w ich posiadaniu, na wszystkich obszarach działalności Unii Europejskiej są uregulowane w rozporządzeniu (WE) Nr 1049/2001 Parlamentu Europejskiego

# Zarządzenie jakością i pharmacovigilance w obszarze produktów leczniczych stosowanych u ludzi i produktów leczniczych weterynaryjnych

*Quality Management And Pharmacovigilance In The Field Of Medicinal Products For Human Use And Veterinary Medicinal Products*

Bartosz Stańczykiewicz, Dorota Kurnik, Michał Gryz

*Departament Inspekcji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych*

**Słowa kluczowe:** zarządzanie jakością, GVP, inspekcja, audyt

**Streszczenie:**

Zgodnie z wymogami europejskiej legislacji system pharmacovigilance podmiotów odpowiedzialnych i organów kompetentnych państw członkowskich musi funkcjonować w ramach stosownego systemu jakości opartego o wymagania normy ISO 9000:2008. Praktyczną wytyczną do wdrożenia systemu jakości w obszarze bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych stanowi Moduł I GVP a w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych VOLUME 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use. Zgodność systemu z wymaganiami potwierdzany jest przez mechanizmy nadzory takie jak audyt, inspekcja oraz BEMA.

**Key words:** quality management, GVP, inspection, audit

**Summary:**

According to the European legislation pharmacovigilance system of marketing authorisation holders and competent authorities of member states must operate in the context of quality system based on ISO 9000-2008 requirements. GVP Module I regarding medicinal product for human use and Volume 9B in case of veterinary medicinal products are practical guidelines for implementation of quality system in the area of safety. Compliance of the system with requirements is ensured by supervisory mechanisms like audit, inspection and BEMA.

## Wstęp

System monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych jest podstawowym narzędziem zapewnienia w maksymalnym stopniu bezpieczeństwa terapii dopuszczonymi do obrotu produktami leczniczymi. Europejski system nadzoru na bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych dla ludzi, funkcjonujący w oparciu o Dyrektywę 2001/83/WE, Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) NR 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. oraz w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych realizujący działania na podstawie Dyrektywy 2001/82/WE, obejmuje swoim zakresem podmioty odpowiedzialne, organy kompetentne państw członkowskich UE oraz Europejską Agencją Leków i działające przy niej komitety. Działania prowadzone w ramach systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych u ludzi muszą być prowadzone w oparciu o odpowiednio wdrożony system jakości zgodnie z Modułem I - wytycznymi dobrej praktyki monitorowania bezpieczeństwa leków (Good Pharmacovigilance Practices – GVP).

## Pharmacovigilance i zarządzanie jakością

Obowiązek stworzenia systemu pharmacovigilance zarówno przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako i organu kompetentnego, którym w Polsce jest Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, wynika odpowiednio z art.104 ust.1 oraz art. 101 ust.1 Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Definicja systemu pharmacovigilance zgodnie z ww. dokumentem stanowi, że jest to: „system wykorzystywany przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i przez państwa członkowskie do wypełniania zadań i obowiązków wymienionych w tytule IX oraz mający na celu monitorowanie bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych i wykrywanie wszelkich zmian w ich równowadze ryzyko-korzyść”[1]. Na-

# Steroidy roślinne (fitosterole) a metabolizm androgenów we wspomaganii sportowym

## *Plant Steroids (Phytosterols) And Androgen Metabolism In Sports Support*

Oleg Burdzenia

*Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych*

**Słowa kluczowe:** *fitosterole, cholesterol, choroby serca, wysiłek fizyczny, potencja, sport, suplementy diety, adaptogeny*

**Streszczenie:**

*Fitosterole to grupa alkoholi steroidowych pochodzenia roślinnego, powszechnie występujących w roślinach. Są integralnymi składnikami błon komórkowych roślin, mającymi stabilizujący wpływ na warstwę fosfolipidów, podobnie jak cholesterol w błonach komórkowych zwierząt. Zdolność fitosteroli do obniżania poziomu cholesterolu, zmniejszania problemów związanych z chorobami serca, a także wpływania pozytywnie na wysiłek fizyczny i potencję uczyniła z nich klasę przydatnych suplementów diety.*

**Key words:** *phytosterols, cholesterol, heart disease, physical training, potency, sport, food supplements, adaptogens*

**Summary:**

*Phytosterols (PSs) are a group of plant derived steroid alcohols, with wide occurrence in plants. They are integral components of plant cell membranes, having stabilizing effects on phospholipids bilayer, just like cholesterol in animal cell membranes. Ability of phytosterols to reduce cholesterol levels and risks associated with heart problems as well as for physical effort and potency has made them a class of favourite food supplements.*

## Wprowadzenie

Fitosterole, czyli hormony roślinne posiadające pierścień sterolowy, zawarte w bardzo licznych surowcach roślinnych, coraz częściej z powodzeniem stosowane są nie tylko w profilaktyce zdrowotnej, ale także do wspomaganii wydolności sportowców.

Steroidy roślinne po raz pierwszy zostały wykryte w bobie kalabryjskim *Physostigma* przez O. Hesse w 1878 roku, a nazwę fitosterole zaproponował Thoms w 1897 roku.

Co się składa na rosnącą popularność fitosteroli? Działanie biologiczne tej grupy substancji jest różnorodne i zależy od wielu czynników: endogennych czyli wewnętrznych i egzogennych czyli zewnętrznych. Związki te charakteryzują się dużą różnorodnością związaną z odmienną budową przestrzenną cząsteczki, dlatego w różny sposób oddziałują na procesy biologiczne u ludzi. Fitosterole prawdopodobnie nie są substratem, czyli surowcem do syntezy wyłącznie np. hormonów płciowych, lecz także innych hormonów sterydowych. Niektóre metabolity fitosteroli mogą naśladować w organizmie typowe hormony i konkurować z nimi o receptory w komórkach ciała (wykazują czasami nawet większe powinowactwo do tych recep-

torów niż steroidy endogenne), modyfikując w ten sposób wiele czynności fizjologicznych.

Rozważa się ryzyko stosowania fitosteroli u sportowców, podlegających kontroli dopingowej. Jednak takie sformułowanie jest błędne; oparte jest bowiem na doniesieniach o jednoznacznym wpływie fitosteroli na produkcję testosteronu.

Należy jednak podkreślić, że fitosterole – w świetle dostępnych obecnie badań - nie niosą za sobą ryzyka dopingowego nawet w przypadku długotrwałego, nieprzerwanego przyjmowania.

Niestety, nie istnieją w pełni sprawdzone informacje, czy istnieje możliwość bezpośredniej przemiany fitosteroli w „ludzkie” hormony steroidowe.

Fitosterole wydają się być korzystnym rozwiązaniem dla sportowców, zwłaszcza dla kulturystów ograniczających spożywanie tłuszczu. Z jednej strony nie powodują wzrostu poziomu „złego” LDL-cholesterolu, z drugiej wspomagają wytwarzanie własnego, endogenego testosteronu i androsteronu bez negatywnego wpływu na ich poziom mogący być przyczyną pozytywnych badań antydopingowych.