

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 4/2020

Szanowni Państwo,

W kolejnym numerze Biuletynu znajdą Państwo tekst dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży. Kwestia stosowania leków w czasie ciąży jest kwestią trudną i skomplikowaną. Nie da się jednoznacznie wskazać, czy dany lek jest skuteczny i bezpieczny do podawania w czasie ciąży. Tylko indywidualne podejście w oparciu o aktualną wiedzę medyczną pozwoli na zaopiekowanie się pacjentką ciężarną i jej dzieckiem oraz zapewni skuteczną i stosunkowo bezpieczną farmakoterapię.

W kolejnym tekście powróciliśmy do tematu niepożądanych działań farmakoterapii w ruchu drogowym. W pracy tej przedstawiono praktyczne aspekty wpływu leków na bezpieczeństwo ruchu drogowego.

Jak zawsze w Biuletynie zamieściliśmy również aktualne informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.

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

Liczmy na Państwa zainteresowanie proponowaną tematyką.

Życzę Państwu miłej lektury.

Prezes Urzędu



dr Grzegorz Cessak

Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży

Safety Of Drugs During Pregnancy

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

Słowa kluczowe: leki w ciąży, farmakokinetyka leków w ciąży, przenikanie leków przez łożysko, działanie teratogenne, klasyfikacje leków, zasady stosowania leków w ciąży

Streszczenie

Stosowanie leków w ciąży jest kwestią bardzo trudną i skomplikowaną. Każdorazowe podanie leku kobiecie ciężarnej powinno być poprzedzone określeniem farmakokinetyki leku w czasie ciąży, jego przenikania do łożyska i oddziaływania na płód. Ponadto konieczne jest przeanalizowanie indywidualnej sytuacji pacjentki wraz z dokładnym oszacowaniem korzyści i ryzyka dla niej i dla jej dziecka. Pomocne w tym mogą być aktualne klasyfikacje i rekomendacje.

Key words: drugs during pregnancy, pharmacokinetics of drugs during pregnancy, penetration of drugs through the placenta, teratogenic effect, drug classifications, rules of using drugs during pregnancy

Summary

The use of drugs during pregnancy is a very difficult and complicated issue. Each administration of the drug to a pregnant woman should be preceded by the evaluation of the pharmacokinetics of the drug during pregnancy, its transfer to the placenta and effects on the fetus. In addition, it is necessary to analyze the individual situation of the patient with a careful assessment of the benefits and risks for her and her baby. Current classifications and recommendations may be helpful in it.

Wprowadzenie

Kwestia stosowania leków w ciąży, jest kwestią trudną, skomplikowaną i niejednokrotnie przysparzającą wiele problemów i wątpliwości - zarówno medykom, opiekującym się przyszłą mamą jak i samej kobiecie. Jednocześnie jest to kwestia, z którą lekarze, zajmujący się kobietami w ciąży, stykają się na co dzień. To oni, na podstawie swojej wiedzy, wykształcenia, doświadczenia oraz aktualnych doniesień naukowych muszą określić zarówno korzyści płynące ze stosowania leków w tym okresie jak również przeanalizować i oszacować ryzyko ewentualnego niekorzystnego oddziaływania produktów leczniczych na pacjentkę, płód jak również na przebieg ciąży i porodu. Niejednokrotnie szacowanie korzyści i ryzyka podania leku kobiecie ciężarnej jest bardzo trudne. Powinno się ono odbywać poprzez przeanalizowanie indywidualnej sytuacji zdrowotnej pacjentki oraz uwzględnienie różnych kwestii, takich jak farmakokinetyka leków, przenikanie substancji leczniczych przez łożysko oraz ewentualne ich oddziaływanie na dziecko. Pomocne w tym mogą być klasyfikacje leków stosowanych w ciąży.

Historia talidomidu

Pisząc o stosowaniu leków w czasie ciąży, warto przypomnieć sobie historię jednego z najbardziej znanych przykładów niekorzystnego i niebezpiecznego oddziaływania leków na płód a mianowicie historię talidomidu.

Talidomid został opracowany w Niemczech i wprowadzony do leczenia w latach 50 XX wieku jako środek o działaniu przeciwwymiotnym, przeciwbólowym i nasennym. Leki zawierające talidomid zalecane były kobietom w ciąży w celu zapobiegania porannym mdłościom i były określane jako bezpieczne, a w niektórych krajach sprzedawane były nawet bez recepty. Bardzo szybko zauważono, że stosowanie leków zawierających talidomid w czasie ciąży, szczególnie w pierwszych 50-ciu dniach, wiązało się z występowaniem charakterystycznych anatomicznych wad wrodzonych u noworodków takich jak: krótkich zniekształconych kończyn, braku fragmentów kończyn, braku kończyn, nienaturalnych proporcji ciała, uszkodzenia oczu, uszu, narządów płciowych i narządów wewnętrznych. Zespół takich wrodzonych wad, związanych z wewnątrzmaciczną ekspozycją na talidomid określony został mianem embriopatii talidomidowej. W ciągu tylko kilku lat od wprowadzenia talidomidu na rynek zarejestrowano aż 15 tysięcy przypadków anatomicznych wad wrodzonych u dzie-

ci. Część z tych dzieci zmarła. Dlatego też, w latach 60 XX wieku leki zawierające talidomid zostały wycofane z lecznictwa. Choć obecnie talidomid podawany jest w silnie dobranych przypadkach szpiczaka mnogiego u osób powyżej 65 r. ż. [1,2,3].

Co interesujące, leki zawierające talidomid, mimo tego, że były zarejestrowane w krajach Europy i w Kanadzie nie zostały dopuszczone do obrotu w Stanach Zjednoczonych. A to dlatego, że pracująca w FDA Francis Kelsey, odrzuciła niekompletny wniosek o dopuszczenie do obrotu tego leku i tym samym uchroniła amerykańskie rodziny przed embriopatią talidomową [1,2,3] [Talidomid nie był nigdy dopuszczony do obrotu także w Polsce – przyp. red. WŁ].

Stosowanie leków w ciąży

Historia talidomidu jest jednym z najbardziej znanych przykładów niekorzystnego oddziaływania leku na płód. Pokazuje ona, jak duże niebezpieczeństwo wiąże się z podaniem leków kobiecie ciężarnej i jak bardzo ostrożnie, uważnie i odpowiedzialnie należy podchodzić do tej kwestii. Każdą konieczność zastosowania leku u kobiety w ciąży trzeba traktować i analizować indywidualnie i należy uwzględnić następujące kwestie:

- farmakokinetykę leków w czasie ciąży;
- przechodzenie substancji przez barierę łożyskową;
- oddziaływanie leku na płód w tym:
 - wiek ciąży i okresy rozwoju płodu;
 - oddziaływanie substancji leczniczej na płód i ewentualne działanie teratogenne;
- oddziaływanie substancji leczniczej na ciążę i przebieg porodu.

Farmakokinetyka leków w czasie ciąży

W czasie ciąży, w organizmie kobiety zachodzi wiele zmian (Tabela 1). Zmiany te mogą wpływać na farmakokinetykę przyjmowanych przez pacjentkę leków i tym samym mogą oddziaływać na ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [4,5,6,7,8].

Zmiany farmakokinetyki leków mogą dotyczyć praktycznie wszystkich procesów LADME: wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leków. I tak np.:

- Zwolniona perystaltyka przewodu pokarmowego w czasie ciąży może prowadzić do zaburzonego wchłaniania niektórych substancji leczniczych

Tabela 1. Zmiany zachodzące w organizmie kobiety w czasie ciąży [4,5]

Zmiany zachodzące w organizmie kobiety	
Zmiany w układzie pokarmowym	Spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego
	Wydłużenie czasu opróżniania żołądka
	Zmniejszenie napięcia zwieracza przełyku
	Zmiana pH soku żołądkowego
	Zmniejszenie wydzielania enzymów trawiennych
	Zwiększona skłonność do wymiotów
	Zastój żółci
Zmiany w układzie oddechowym	Obrzęk śluzówki nosa i gardła
	Zmniejszenie całkowitej pojemności płuc
	Zwiększenie wentylacji pęcherzykowej
Zmiany w układzie moczowym	Zwiększenie objętości nerek
	Uniesienie pęcherza moczowego
	Przekrwienie ścian pęcherza moczowego
	Zwiększenie przepływu krwi przez nerki
	Zwiększenie filtracji kłębuszkowej
Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym	Wzrost pH moczu
	Zwiększenie objętości łożyska naczyniowego
	Wzrost rzutu serca
	Zwiększenie pracy mięśnia sercowego
	Spadek ciśnienia tętniczego krwi
	Wzrost ciśnienia żylnego krwi w kończynach dolnych
	Zwiększenie przepływu krwi przez mięśnie
Zwiększenie przepływu krwi przez naczynia płucne	
Zmiany w układzie hematologicznym	Wzrost objętości krwi
	Wzrost objętości płynów pozanaczyniowych
	Przyrost bezwzględnej masy erytrocytów
	Spadek hemoglobiny i hematokrytu
Zmiany w układzie gruczołów dokrewnych	Wzrost leukocytozy
	Zwiększone zużycie jodu
	Zwiększona produkcja hormonów tarczycy
	Powiększenie gruczołu tarczowego
	Zwiększona produkcja hormonów steroidowych
Inne zmiany	Zwiększenie produkcji prolaktyny
	Zwiększenie objętości tkanki tłuszczowej
	Zmiany aktywności izoenzymów cytochromu P450

z przewodu pokarmowego, zmniejszenia ich biodostępności, a w konsekwencji osłabienia siły działania leków i zmniejszonego efektu terapeutycznego bądź całkowitego braku tego efektu.

- Wzrost pH soku żołądkowego w czasie ciąży może nasilać jonizację leków będących słabymi zasadami i tym samym może zmniejszać ich wchłanianie z przewodu pokarmowego. A to może prowadzić do niepowodzeń w terapii.
- Zwiększona skłonność do wymiotów oraz zmniejszone napięcie zwieracza przełyku w okresie ciąży może powodować, że wystąpią zaburzenia wchłaniania substancji leczniczej z przewodu pokarmowego i tym samym pojawi się niewłaściwe działanie leków.
- Zwiększone ukrwienie skóry oraz błon śluzowych może zwiększać wchłanianie substancji leczniczych z leków podawanych dopochwowo i donosowo. U kobiet w ciąży opisano większą biodostępność preparatów podawanych wziewnie, co związane jest ze wzrostem rzutu serca i zwiększonym przepływem krwi przez naczynia płucne.
- Wzrost rzutu serca i obwodowe rozszerzenie naczyń krwionośnych w ciąży powoduje zwiększony przepływ krwi przez mięśnie i tym samym zwiększone wchłanianie leków podawanych domięśniowo. To w konsekwencji może nasilać działania niepożądane leków i może być niebezpieczne zarówno dla pacjentki jak i jej dziecka.
- Wzrost objętości osocza oraz płynów pozanaczyniowych może powodować wzrost dystrybucji leków hydrofilnych, obniżenie wartości ich stężenia maksymalnego oraz wzrost wolnej frakcji leków. To wszystko może prowadzić do zmniejszonej skuteczności leczenia lekami hydrofilnymi oraz nasilenia działań niepożądanych.
- Zwiększenie objętości tkanki tłuszczowej prowadzi do zwiększenia objętości dystrybucji leków lipofilnych, ich kumulacji w tkance tłuszczowej i tym samym zaburzonego działania niektórych leków lipofilnych.
- Zwiększenie przepływu nerkowego oraz filtracji kłębuszkowej w czasie ciąży może prowadzić do szybszej eliminacji leków hydrofilnych z organizmu co w konsekwencji skutkować może nieskutecznością terapii.
- Zmiany aktywności enzymów cytochromu P450 mogą prowadzić do wydłużenia biologicznego okresu półtrwania leków, zwiększonej eliminacji, nasilenia lub zmniejszenia działania terapeutycznego

lub zwiększonego ryzyko pojawienia się działań niepożądanych [4,5,6,7,8].

Podczas szacowania korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania leków u pacjentki ciężarnej należy przeanalizować farmakokinetykę leków i uwzględnić to, jak ona zmienia się w okresie ciąży i jakie może to mieć konsekwencje dla procesu leczenia, przebiegu ciąży oraz zdrowia zarówno mamy jak i dziecka.

Przenikanie leków przez łożysko

Zasadniczym aspektem bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest zdolność substancji leczniczej do przechodzenia przez barierę łożyskową.

Łożysko to owalny narząd, który pośredniczy pomiędzy matką a jej nienarodzonym dzieckiem i pełni funkcję płuc, układu żołądkowo-jelitowego i wydalniczego. Tym samym pozwala na przepływ substancji, które są niezbędne dla wzrostu i rozwoju dziecka. Jednocześnie narząd ten umożliwia przenikanie niektórych substancji, które znajdują się we krwi matki i które mogą niekorzystnie oddziaływać na płód. Przy czym dla niektórych związków łożysko stanowi barierę nie do przejścia.

Stopień przenikania substancji leczniczej zależy od wielu czynników, między innymi od właściwości fizykochemicznych związków. Większość substancji leczniczych przenika do łożyska na zasadzie dyfuzji prostej. Przez barierę łożyskową łatwiej przechodzą substancje lecznicze, które:

- występują w osoczu kobiety ciężarnej w formie niezwiązanej z białkami osocza;
- są lipofilne;
- mają stosunkowo małą masę cząsteczkową - uznaje się, że związki o masie do 600 Da z łatwością przenikają przez łożysko, a związki o ciężarze ≥ 1000 Da - nie;
- są niezjonizowane i niezdisocjowane;
- które są metabolizowane w organizmie kobiety dłużej, mają dłuższy biologiczny okres półtrwania i/lub ulegają kumulacji [5,6,7].

Część substancji leczniczych (np. cefalosporyny) przedostaje się do organizmu dziecka drogą dyfuzji ułatwionej, a część (np. dopamina i noradrenalina) za pomocą transportu aktywnego [5,6,7].

Przenikanie substancji leczniczych przez barierę łożyskową zależy nie tylko od charakteru i właściwości związku, ale także od stanu tego narządu. Wzrost powierzchni łożyska, następujący wraz z trwaniem ciąży

oraz grubość błony dyfuzyjnej sprawia, że przepuszczalność łożyska dla związków wzrasta. Ale są też czynniki, które to przenikanie substancji będą utrudniać i do nich należą zmiany patologiczne zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej (hipotonia, nadciśnienie, cukrzyca, oddzielanie się łożyska) czy niektóre leki obkurczające naczynia krwionośne [5,6,7].

Przechodzenie substancji przez barierę łożyskową zależy także od organizmu dziecka. Krew płodu ma niższe pH od krwi matki. W związku z tym pojawia się efekt pułapki jonowej dla leków będącymi słabymi zasadami (lidokaina, prokainamid). Takie substancje mogą kumulować się w organizmie dziecka. Z kolei leki bardziej zasadowe, łatwiej przenikają w organizmie dziecka barierę krew-mózg. Należy pamiętać, że organizm dziecka ma małe możliwości metabolizowania leków, co może skutkować ich kumulacją i niekorzystnym oddziaływaniem [5,6,7].

Oddziaływanie leków na płód, przebieg ciąży i poród

Kolejnym aspektem, bezwzględnie koniecznym do przeanalizowania pod kątem bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży jest ewentualne oddziaływanie substancji leczniczych na organizm płodu, przebieg ciąży i porodu. Tutaj konieczne do uwzględnienia są następujące kwestie:

- wiek ciąży i okres rozwojowy płodu;
- oddziaływanie leku na organizm dziecka pod kątem ewentualnego działania teratogennego;
- wpływ leku na przebieg ciąży i postępowanie porodu.

Okresy rozwojowe

Trudności w oszacowaniu bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży wynikają między innymi z tego, że rozwój embrionalny człowieka jest procesem bardzo zmiennym i dynamicznym. Wszelkie niebezpieczne czynniki zewnętrzne, na których ekspozycję narażony jest płód mogą prowadzić do zaburzeń rozwojowych, powstania wad a nawet do śmierci. Dlatego też tak bardzo ważna jest wiedza na temat okresów rozwojowych człowieka i tego, jakie ewentualnie zmiany w danym przedziale czasowym mogą powstawać i jakie to może nieść za sobą konsekwencje.

Gametogeneza

Niezwykle istotnym procesem, który zachodzi jeszcze przed zapłodnieniem jest gametogeneza (spermatogeneza i oogeneza), czyli rozwój gamet męskich i żeńskich. W tym czasie, narażenie na czynniki szkodliwe może prowadzić do zaburzeń rozwojowych np. do aberracji chromosomowych.

Blastogeneza i blastopatie

Po zapłodnieniu, po połączeniu się gamet męskich i żeńskich rozpoczyna się okres blastogenezy. Trwa on do 18 dnia ciąży i polega na podziałach komórkowych i powstawaniu kolejnych stadiów moruli i blastocysty, w której to wykształca się embrioblast, trofoblast, jama owodni i pierwotny pęcherzyk żółtkowy. Jeżeli w tym okresie dojdzie do ekspozycji matki i płodu na niebezpieczne substancje to mogą pojawiać się zaburzenia rozwojowe, które nazywają się blastopatiami. Mogą kończyć się one obumarciem zarodka lub wadami rozwojowymi.

Embriogeneza i embriopatie

Po blastogenezie, zachodzi okres embriogenezy i trwa od 19 dnia ciąży do 8 tygodnia. W tym czasie z listków zarodkowych powstają narządy i układy oraz tworzy się łożysko. Zaburzenia, jakie mogą powstawać w tym okresie, pod wpływem różnych czynników w tym leków, nazywane są embriopatiami i mogą prowadzić do powstania wad rozwojowych takich jak: rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowa, przepuklina oponowo-rdzeniowa, wady serca i naczyń. Jest to najbardziej niebezpieczny i krytyczny okres.

Fetogeneza i fetopatie

Ostatnim etapem rozwoju płodowego jest fetogeneza. Trwa ona od 3 do 9 miesiąca ciąży i wtedy następuje różnicowanie, wzrost i dojrzewanie płodu. Zaburzenia tego etapu mogą prowadzić do zaburzeń zwanych fetopatiami i mogą obejmować zaburzenia rozwoju, zaburzenia endokryne, wodogłowie, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i inne [5,6,9].

Oddziaływanie leków na organizm dziecka

Leki przyjmowane przez kobietę w ciąży mogą oddziaływać na dziecko. Czasem to działanie może być bardzo niebezpieczne. W literaturze spotkać można różne określenia, które czasem używane są zamiennie np.:

- *Działanie teratogenne (teratogenność)*, czyli toksyczne działanie substancji na zarodek lub płód w wyniku czego następuje śmierć zarodka,

zaburzenia czynnościowe, opóźnienie rozwoju, czy przedwczesne urodzenie. Jest to termin bardzo szeroki, często nieprecyzyjny, wymiennie używany z bardziej precyzyjnym określeniem *embriotoksycznością*.

- *Działanie embriotoksyczne (embriotoksyczność)*, czyli działanie niepożądane, które występuje po podaniu leku u kobiet w ciąży w okresie embrionalnym (do ok. 60 dnia ciąży). Takie oddziaływanie substancji na płód może prowadzić do powstania ciężkich uszkodzeń lub obumarcia zarodka.
- *Działanie fetotoksyczne (fetotoksyczność)*, czyli takie działanie, które powoduje śmierć.
- *Działanie genotoksyczne (genotoksyczność)* czyli bezpośrednie lub pośrednie oddziaływanie związku z DNA.

Obecnie znamy bardzo wiele substancji leczniczych, o potwierdzonym potencjale teratogennym. Do nich należą między innymi (Tab. 2):

Tab. 2. Substancje o potwierdzonym działaniu teratogennym [6,9,10,11,12]

aminoglikozydy	mogą wykazywać działanie neurotoksyczne i ototoksyczne
chloramfenikol	może powodować zaburzenia glukuronidacji
cytostatyki	mogą hamować syntezę DNA, działają mutagenie i kancerogennie
doustne retinoidy (izotretynoina)	mogą zwiększać ryzyko poronień, mogą prowadzić do występowania wad OUN, układu sercowo-naczyniowego, szkieletu i uszu
fenytoina	może prowadzić do powstania wad serca oraz wystąpienia anomalii w budowie czaszki i twarzy
Inhibitory inwertazy (ACE) - (kaptopril, enalapryl, lizynopryl, ramipryl)	mogą powodować wady rozwojowe, uszkodzenia narządów wewnętrznych, zaburzenia we wroście płodu
karbamazepina	może zwiększać ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej
kwas walproinowy	może powodować wady cewy nerwowej, serca, układu moczowo-płciowego oraz niedorozwój kończyn
tetracykliny	mimo że nie zwiększają ryzyka wad rozwojowych to odkładają się w kościach i zębach i powodują żółte zabarwienie zębów od 5 t.c.
witamina A> 25000 j.m. retinolu/d	może powodować wady ucha, układu nerwowego, serca i układu kostnego

Takich leków należy unikać w czasie ciąży. Niemniej jednak może zdarzyć się tak, że pacjentka nie wie, że jest w ciąży i przyjmie jakiś lek z tej grupy. Nie jest to równoznaczne z uszkodzeniem płodu, bowiem pojawienie się wad lub uszkodzeń zależy od czasu ekspozycji, dawki leku i innych czynników. Co więcej, jak podają publikacje kontakt z potencjalnym teratogenem wiąże się z 30% ryzykiem wystąpienia wad, a w 70% przypadków zaburzenia te nie wystąpią.

Co nie oznacza, że można zlecać pacjentce w ciąży leki o potencjale teratogennym. Tych leków należy unikać [6,9,10,11,12].

Oddziaływanie leków na przebieg ciąży i porodu

Niektóre leki, oprócz ewentualnego oddziaływania na organizm dziecka mogą dodatkowo wpływać na przebieg ciąży i porodu np.:

- niektóre substancje lecznicze poprzez zwężanie naczyń krwionośnych mogą zaburzać funkcję łożyska i tym samym wpływać na przebieg ciąży;
- niektóre substancje lecznicze mogą powodować skurcz mięśni macicy i w ten sposób mogą prowadzić do przedwczesnego porodu;
- niektóre substancje lecznicze mogą zmniejszać przepływ krwi a wraz ze zmniejszonym przepływem krwi mogą powodować zaburzenia w dostarczaniu tlenu i składników odżywczych do dziecka;
- niektóre substancje lecznicze mogą powodować wystąpienie porodu przedwczesnego;
- niektóre substancje lecznicze mogą wydłużać czynność skurczową i tym samym wydłużać czas trwania porodu [5,6,9,10].

Stosowanie leków w ciąży – klasyfikacje i rekomendacje

Analiza bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży jest bardzo trudna. Interpretacja właściwości leków, czynników i parametrów, wpływających na przechodzenie leków przez łożysko oraz rozpatrywanie indywidualnych sytuacji zdrowotnych kobiety ciężarnej wraz oceną potencjalnego wpływu leku na organizm mamy i dziecka niejednokrotnie stwarza wielkie trudności.

Ponadto ilość publikacji i doniesień naukowych, dotyczących leków, ich mechanizmów działania, poten-

cialnych skutków ubocznych i działań niepożądanych a także ewentualnego ich wpływu na przebieg ciąży i porodu jest tak duża i ogromna, że nie sposób szybko się w tym odnaleźć i zorientować. Jest to pracochłonne, czasochłonne i czasem bardzo skomplikowane. Dlatego też eksperci od wielu lat starają się w ułatwić te kwestie i stworzyć klasyfikację, która w sposób jasny, szybki i przejrzysty określi bezpieczeństwo sto-

sowania leków w ciąży. Niestety, do tej pory nie udało się opracować idealnej klasyfikacji, chociaż istnieją takie, które w pewien sposób to ułatwiają. Do tych klasyfikacji należy między innymi nieaktualna już klasyfikacja FDA (Tab. 3), najnowsze rekomendacje FDA, klasyfikacja TGA (Tab. 4) czy kategorie opracowane przez Profesora Briggs'a.

Tabela 3. Klasyfikacja FDA leków stosowanych w czasie ciąży [3,5,6,9,13,14].

Klasyfikacja FDA leków stosowanych w czasie ciąży		
Kat.	Charakterystyka kategorii	Przykłady leków zaliczanych do danej kategorii
A	W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u kobiet w ciąży nie wykazano szkodliwego wpływu leków tej kategorii na płód (w I trymestrze). Uznaje się, że leki tej kategorii są bezpieczne w czasie ciąży. Nie istnieją dowody na występowanie ryzyka w kolejnych trymestrach.	Witaminy rozpuszczalne w wodzie w dawkach zalecanych, witamina D i E w dawkach zalecanych
B	W badaniach przedklinicznych na zwierzętach nie wykazano ryzyka szkodliwego wpływu leków tej kategorii na płód ale nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży i nie potwierdzono tego. Badania na grupie kobiet nie potwierdziły ryzyka dla płodu.	Małe (zalecane) dawki witaminy A, paracetamol, ibuprofen (II trymestr ciąży), morfina i jej pochodne w małych dawkach, cetyryzyna, loratadyna, penicyliny, cefalosporyny, makrolidy (bez klarytromycyny), sulfonamidy (przed porodem kat. D), nystatyna, natamycyna, klotrymazol, metronidazol, niklozamid, prazykwantel, terbutalina, budezonid, prednizon, zafirlukast, montelukast, wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, alginian sodu, cymetydyna, ranitydyna, laktuloza, loperamid, hioscyna, lidokaina.
C	W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano działanie szkodliwe leków tej kategorii na płód ale nie przeprowadzono kontrolnych badań klinicznych u kobiet w ciąży i nie potwierdzono tego. Leki tej kategorii mogą być stosowane u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści z ich stosowania u matki przewyższają ryzyko działań niepożądanych na płód.	Metamizol sodu, tramadol, pentazocyna, adenozyne, digoksyna, prokainamid, klemastyna, metyldopa, hydralazyna, werapamil, nifendypina, metoprolol, klarytromycyna, antybiotyki aminoglikozydowe (z wyjątkiem kanamycyny i streptomycyny), oksazolidynony, gryzeofulwina, flukonazol, flucytozyna, ketokonazol, mikonazol, lewamizol, pirantel, drotaweryna, omeprazol, mebendazol, mepakryna, salbutamol, formoterol, salmeterol, adrenalina, beklometazon, flutikazon, mometazon, prednizolon, feksofenadyna, hydrochlorotiazyd, węglan wapnia, symetykon, chloropromazyna, promazyna, perfenazyna, gabapentyna, lamotrygina, witamina K, duże dawki witamin rozpuszczalnych w wodzie, duże dawki witaminy A
D	Dotychczas wykazano ryzyko szkodliwego działania leków tej kategorii na płód. Leki tej kategorii mogą być stosowane w stanach zagrażających życiu matki – jeżeli inne, bezpieczniejsze leki nie mogą być podane lub są/były nieskuteczne.	Kwas walproinowy, klonazepam, fenytoina, karbamazepina, tetracykliny, aminoglikozydy (streptomycyna i kanamycyna), fluorchinolony, karbapenemy, chloramfenikol, sulfonamidy (w okresie przedporodowym), inhibitory konwertazy angiotensyny (enalapril, kaptopril, peryndopril), antagoniści receptorów dla angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne w III trymestrze (ketoprofen, naproksen, ibuprofen) kwas acetylosalicylowy, w dawkach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, morfina i jej pochodne w dużych dawkach, amiodaron
X	Dotychczas wykazano i udokumentowano działanie szkodliwe leków tej kategorii na płód. Ryzyko stosowania u kobiety w ciąży przewyższa korzyści wynikające z zastosowania tego leku. Leki tej kategorii są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży!	Duże dawki witaminy D, witamina A w dużych dawkach oraz jej pochodne retinoidy – etretinat, izotretinoina, leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny), jod promieniotwórczy I-131, metylotouracyl, talidomid, pochodne benzodiazepiny (temazepam, triazolam), antybiotyki polipeptydowe po podaniu parenteralnym (kolistyna i polimyksyna B), metotreksat i inne leki przeciwnowotworowe, leflunomid

Klasyfikacja FDA (1979-2015)

Najbardziej znaną klasyfikacją dotyczącą bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest *klasyfikacja FDA*. Klasyfikacja ta została opracowana w 1979 roku i obowiązywała do 2015 roku. Według tej klasyfikacji substancje lecznicze były klasyfikowane do 5 różnych kategorii: A, B, C, D, X w zależności od wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach i ewentualnie badań na kobietach. Tak naprawdę klasyfikacja ta opierała się w większości na badaniach na zwierzętach, a w bardzo małym stopniu na badaniach na kobietach. Dodatkowo posiadała wiele wad takich jak:

- klasyfikacja w formie literowej sprawiała wrażenie klasyfikacji hierarchicznej - od kategorii A (leków najbezpieczniejszych) do kategorii X (leków przeciwwskazanych) – a taka nie była;
- w klasyfikacji znajdowały się leki, które nie miały i nie mają zastosowania w czasie ciąży, w związku z tym niepotrzebnie znajdowały się w tej klasyfikacji;
- w poszczególnych kategoriach znajdowały się leki o zróżnicowanym poziomie ryzyka;
- nie było przeprowadzanych aktualizacji tej klasyfikacji;
- w przyporządkowywaniu leków do poszczególnych kategorii nie uwzględniano wieku ciąży czy zmian farmakokinetyki leków w czasie ciąży;
- nie brano pod uwagę ryzyka przenikania leków do mleka kobiecego, mimo, że jednocześnie klasyfikacja ta wykorzystywana była jako klasyfikacja dotycząca także bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji.

Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) (od 2020)

Wady klasyfikacji FDA zgłaszano od bardzo wielu lat. W związku z czym FDA od 1997 roku prowadziła prace nad jej zmianą. W konsekwencji w 2014 roku opracowano nowy system informacji dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży, w okresie laktacji i w wieku rozrodczym „Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)”, który następnie był dopracowywany i w 2020 opublikowano jego finalną wersję [13,15,16,17].

Nowy system informacji składa się z 3 części, obejmujących:

- okres ciąży,

- karmienia piersią i
- stosowania leków u kobiet i mężczyzn w okresie rozrodczym.

W każdej z tych części powinny znajdować się konkretne, wskazane przez FDA zagadnienia dotyczące danej substancji leczniczej.

W części „*cięża*” powinny znajdować się informacje podsumowujące ryzyko związane ze stosowaniem danej substancji leczniczej w czasie ciąży, wraz z określeniem stopnia powikłań w zależności od wieku ciąży, czasu ekspozycji i dawki leku. Ponadto w tej części powinny znajdować się wskazówki kliniczne co do postępowania, w przypadku konieczności podania leku kobiecie w ciąży oraz określenie jakości dostępnych danych wraz z odniesieniem się do rejestrów ciążyowych.

Część „*karmienie piersią*” powinna zawierać informacje o prawdopodobieństwie przenikania danej substancji leczniczej do mleka kobiecego wraz z określeniem stopnia przenikania, wpływu na zdrowie dziecka karmionego piersią i na proces laktacji. Ponadto w tej części powinny zostać podane wskazówki kliniczne dotyczące postępowania, sposobu dawkowania i synchronizacji przyjmowania leku z przystawianiem dziecka do piersi.

Ostatnia część „*kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym*” powinna zawierać informacje o konieczności wykluczenia ciąży przed podjęciem leczenia jak również dane o potrzebie stosowania antykoncepcji w trakcie farmakoterapii. W tej części również powinny znajdować się informacje o ewentualnym wpływie danej substancji leczniczej na płodność [13,15,16,17].

Obecnie, na podstawie tych rekomendacji tworzone są Charakterystyki Produktów Leczniczych, dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Inną klasyfikacją, używaną w określaniu bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest literowa klasyfikacja obowiązująca w Australii – klasyfikacja TGA (Tab. 4.). Jest ona dostępna online i mimo podobieństw do nieaktualnej klasyfikacji FDA, różni się od niej [18].

Tabela 4. Klasyfikacja TGA leków w czasie ciąży [18]

Klasyfikacja TGA leków w czasie ciąży		
Kat.	Charakterystyka kategorii	Przykłady leków zaliczanych do danej kategorii
A	Do kategorii A zaliczane są substancje lecznicze, które były stosowane przez dużą liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, i dla tych substancji leczniczych nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód.	Adrenalina, amoksycylina, ampicilina atropina, bisakodyl, bromheksyna, bromokryptyna, budezonid (inh.), cefaleksym, cefaleksyna, cefalotyna, chloramfenikol, deksametazon, efedryna, erytromycyna, etambutol, feniramina, fenoterol, gwajafenazyna, hydroksyzyna, hydrokortyzon, insuliny, klemastyna, klotrimazol, kodeina, kofeina, kortyzon kwas foliowy, kwas nalidyksowy lidokaina, metoklopramid, metyldopa, nystatyna, paracetamol, prednizon, prednizon, salbutamol, teofilina, terbutalina.
B1	Do kategorii B1 zaliczane są substancje lecznicze, które były stosowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, i dla tych substancji leczniczych nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód. Badania na zwierzętach nie wykazały zwiększonego ryzyka uszkodzeń płodu.	Anakinra, aztreonam, azytromycyna, betametazon, buspiron, cefaklor, cefamandol, cefazolina, cefotaksym, ceftazydym, ceftriakson, cefuroksym, cimetydyna, daptomycyna, desloratadyna, famotydyna, kabergolina, ketotifen, klopidogrel, kwas klawulanowy, loratadyna, mesna, montelukast, mupirocyna, nalokson, ranitydyna.
B2	Do kategorii B2 zaliczane są substancje lecznicze, które były stosowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, i dla tych substancji leczniczych nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód. Badania na zwierzętach są nieadekwatne lub niepełne, ale dostępne dane wskazują, że substancje te nie wykazały zwiększonego ryzyka uszkodzeń płodu.	Acetylocholina, acetylocysteina, adenozyzna, allopurinol, benzydamina, betahistyna, bupropion, cetyryzyna, disulfiram, dobutamina, domperidon, feksofenatydyna, fenylefryna, flurbiprofen, mannitol, metronidazol, prazosyna, probenecid, pseudoefedryna, pyrantel, tamsulozyna, tetrakaina, wankomycyna
B3	Do kategorii B3 zaliczane są substancje lecznicze, które były stosowane przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym, i dla tych substancji leczniczych nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko uszkodzeń płodu, działanie takie jest niepewne u człowieka.	Abakawir, acetazolamid, acyklowir, akarboza, amantadyna, amfoterycyna, apomorfina, azelastyna, baklofen, beklometazon, benserazyd, bimatoprost, budesonid (doustny), butakozonazol, celekoksib, cyprofloksacyna, cyklopiroks, dorzolamid, gabapentyna, indinawir, itrakonazol, ketamina, ketokonazol, klarytromycyna, klonazepam, lansoprazol, latanoprost, lewodopa, loperamid, mebendazol, melatonina, modafinil, naltrekson, naratryptan, norfloksacyna, ofloksacyna, omeprazol, pantoprazol, pilokarpina, pramipeksol, salmeterol, sumatryptan, trimetoprim, zidowudyna.
C	Do kategorii C zaliczane są substancje lecznicze, które posiadają właściwości farmakologiczne i powodują lub mogą powodować niekorzystne oddziaływania na płód lub dziecko. Nie powodują wad rozwojowych. Efekt ten może być odwracalny.	Alfentanyl, alprazolam, amilorid, amiodaron, amitryptylina, amlodypina, anastrazol, aripiprazol, asenapina, bisoprolol, bromazepam, chlordiazepoksyd, chloropromazyna, citalopram, cyklosporyna, diazepam, dihydroergotamina, diklofenak, enoksaparyna, escitalopram, fentanyl, flunitrazepam, fluoksetyna, flurazepam, furosemid, hydralazyna, ibuprofen, imipramina, karbimazol, ketoprofen, klomipramina, kwas acetylosalicylowy, kwas mefenamowy, lorazepam, mesalazyzna, metoprolol, morfina, naproksen, nifedypina, oksazepam, olanzapina, pindolol, promazyna, propofol, propranolol, remifentanyl, risperidon, sertralina, sulfacetamid, timolol, tolbutamid, tramadol, werapamil, zolpidem, zaleplon, zopiklon.
D	Do kategorii D zaliczane są substancje lecznicze, które spowodowały, przypuszcza się że spowodowały lub oczekuje się, że mogą spowodować zwiększone ryzyko wad wrodzonych i nieodwracalnych uszkodzeń. Posiadają również inne działania niepożądane.	dapalen, aktynomycyna D, albendazol, amikacyna, asparaginaza, atorwastatyna, azatiopryna, busulfan, chlorambucil, cisplatyna, cyklofosfamid, daktomycyna, danazol, doksycyklina, efawirenz, fenobarbital, fingolimod, fluorouracil, gentamycyna, kaptopril, karbamazepina, karboplatyna, kolchicyna, kwas walproinowy, lisinopril, losartan, metotreksat, neomycyna, oksytetracyklina, paroksetyna, prawastatyna, ramipryl, tetracyklina, tobramycyna, walsartan, winblastyna, winkrystyna, witamina A, zonisamid.
X	Do kategorii X zaliczane są substancje lecznicze, które z wysokim prawdopodobieństwem powodują uszkodzenia płodu. Nie powinny być stosowane w czasie ciąży lub gdy występuje prawdopodobieństwo ciąży.	Acytreocyna, ambrisentan, azatadyna, bosentan, dutasteryd, enzalutomid, finasteryd, izotretynoina, leflunomid, misoprostol, rybawiryne.

Pomocne w analizowaniu bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży może być opracowanie pod redakcją Prof. Briggs'a - *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal nad neonatal risk*. To opracowanie oprócz dokładnego przeanalizowania dostępnych publikacji i doniesień naukowych każdej

substancji leczniczej zawiera przyporządkowanie jej do jednej z kilkunastu kategorii (Tab. 5).

Klasyfikacje leków w czasie ciąży, są dobrą wskazówką w określaniu ich bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych. Niemniej jednak nie powinny być one używane jako jedyne źródło informacji na ten temat.

Tabela 5. Przyporządkowanie leków wg opracowania Prof. Briggsa: *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal nad neonatal risk*"

Grupa leków	Przykłady
Leki kompatybilne (compatible)	Kwas acetylosalicylowy (małe dawki), amoksycylina, ampicilina, klarytromycyna, klindamycyna, acetazolamid acyklowir al-bendazol, albuterol, amfoterycyna, azytromycyna, cefadroksyl, cefaklor, cefazolina, cefotaksym, cefuroksym, chloramfenikol, cimetydyna, klarytromycyna, klemastyna, kwas klawulanowy, klotrimazol, dekstrometorfan, enoksaparyna, erytromycyna, famotydyna, metoklopramid, bromokryptyna, klotrimazol, lidokaina, mebendazol, mesalamina, ranitydyna,
Leki prawdopodobnie kompatybilne (probably compatible)	Amoksycylina, ampicilina, klarytromycyna, klindamycyna, benzokaina, kłopidogrel, ketotifen.
Leki kompatybilne, dla których korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko (compatible – maternal>>embro-fetal risk)	Abakawir, acetylocysteina, adenozyzna, karbamazepina, dapson, deksametazon, izoniazyd.
Leki, dla których badania na ludziach wskazują niskie ryzyko (human data suggest low risk)	Paracetamol, amikacyna, amitryptylina, aripiprazol, atropina, baklofen, bupropion, kodeina, epinefryna, itrakonazol, lansoprazol, metronidazol
Leki, dla których badania na ludziach wskazują ryzyko w I i III trymestrze ciąży (human data suggest risk in 1ST and 3RD trimestr)	Kwas acetylosalicylowy, celekoksyb, diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, indometacyna, piroksykam, meloksikam, atenolol, diazepam, estazolam.
Leki, dla których badania na ludziach wskazują ryzyko w II i III trymestrze ciąży (human data suggest risk in 2ST and 3RD trimestr)	Benazepril, bisoprolol, kaptopril, losartan.
Leki, dla których badania na ludziach wskazują ryzyko w III trymestrze ciąży (human data suggest risk in 3RD trimestr)	Alfentanyl, citalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, sertralina
Leki, dla których badania na zwierzętach i na ludziach wskazują ryzyko (human and animal data suggest risk)	Morfina, tramadol, alprazolam, amantadyna, amiodaron, fenobarbital
Leki, dla których badania na zwierzętach wskazują niskie ryzyko (animal data suggest low risk)	Almotryptan, aztreonam, daptomycyna, desloratadyna, lewocetyryzyna
Leki przeciwwskazane (contradicted)	Acytretyna, ciprofloksacyna, danazol, eksemestan, leflunomi, izotretynoina, lewofloksacyna, metotreksat.
Leki przeciwwskazane w I trymestrze (contradicted 1ST trimestr)	Atorwastatyna, chlorambucil, cisplatyna, doksorubicyna, fluorouracyl.
Leki przeciwwskazane w II i III trymestrze (contradicted 2ND and 3RD trimestr)	Doksycyklina.

Zasady bezpiecznego stosowania leków w czasie ciąży

Stosowanie leków w czasie ciąży powinno odbywać się z zachowaniem i uwzględnieniem pewnych zasad.

Zasady bezpiecznego stosowania leków w ciąży:

1. W czasie ciąży należy ograniczyć stosowanie leków do absolutnego minimum.
2. Należy stosować leki tylko wtedy, kiedy jest to niezbędne i konieczne, kiedy sytuacja zdrowotna pacjentki tego wymaga i kiedy analiza danych wskazuje na jak najmniejsze ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
3. Należy wybierać leki, których bezpieczeństwo stosowania jest dobrze opisane i poznane.
4. Leki stosować w jak najmniejszej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas.
5. Unikać polipragmazji (w miarę możliwości).
6. Nie należy stosować leków, co do których istnieje podejrzenie działania teratogennego.
7. Nie należy stosować leków, których farmakokinetyka w czasie ciąży nie została określona.
8. Nie należy stosować leków o długim biologicznym okresie półtrwania, leków kumulujących się w tkankach.
9. Nie stosować leków, które wcześniej u danej pacjentki wywołały nadwrażliwość.
10. W przypadku leczenia obserwować kobietę w ciąży oraz przebieg ciąży i stan dziecka.
11. W określonych sytuacjach kontrolować stężenie leku we krwi matki.
12. Nie opierać się tylko i wyłącznie na klasyfikacjach.

Podsumowanie

Kwestia stosowania leków w czasie ciąży jest kwestią trudną i skomplikowaną.

Nie da się jednoznacznie wskazać, czy dany lek jest skuteczny i bezpieczny do podawania w czasie ciąży. Do każdej sytuacji i do każdej pacjentki należy podchodzić indywidualnie, analizując daną sytuację kliniczną oraz wiek ciąży jak również szczegółowe dane o farmakokinetyce leków i ich oddziaływaniu na organizm kobiety, dziecka, przebieg ciąży i porodu. Tylko takie indywidualne podejście w oparciu o aktualną wiedzę medyczną pozwoli na zaopiekowanie się pacjentką ciężarną i jej dzieckiem oraz zapewni skuteczną i stosunkowo bezpieczną farmakoterapię.

Piśmiennictwo

1. Ito T., i wsp. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, 2010, 327, 1345-1350
2. Coscia L.A., i wsp. Update of the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *Journal of pediatric genetics*. 2015, 4(2) 42-55
3. Tuszyński K., i wsp. Leki i ciąża – bezpieczna farmakoterapia i suplementacja kobiety ciężarnej. Wydawnictwo Farmaceutyczne, Kraków, 2020
4. Rytlewski K. Physiological maternal changes during pregnancy and their consequence in GP-practice. *Przegląd lekarski*, 2008, 65, 4
5. Bręborowicz G.H., i wsp. Farmakoterapia w położnictwie, PZWL, Warszawa, 2018
6. Schaefer C., i wsp. Drugs during pregnancy and lactation treatment options and risk assessment. Elsevier, 2015
7. Pariente G., i wsp. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. *PLoS Med*, 2016, 1, 13(11), e1002160
8. Szalek E. Grzeškowiak E., Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farmacja współczesna*. 2008, 1, 109-115
9. Friese k., i wsp. Leki w ciąży i laktacji - przewodnik dla lekarzy i farmaceutów. *MedP-harm Polska*, Wrocław, 2014
10. Briggs G.G., i wsp. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Wolters Kluwer, 2017
11. Dathe K., i wsp. The use of medication in pregnancy. *Deutsches Arzteblatt International*, 2019, 116, 783-790
12. Scialli A.R., i wsp. Teratogen? Birth defects research. *Advence online publication*. 2020, 10.1002/bdr2.1746
13. Mosley J.F., i wsp. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract*. 2015, 13(2), 605
14. Pernia S., i wsp. The new Pregnancy and Lactation labeling rule. P&T: A peer-reviewed journal for formulary management. 2016, 41(11), 713-715
15. Food and Drug Administration. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling, 2014
16. Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling: Improved Benefit-Risk Information, 2015
17. Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule, 2020
18. The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy, dostęp online: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

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

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

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

Niepożądane działania farmakoterapii a bezpieczeństwo ruchu drogowego

Adverse Drug Effects Of Pharmacotherapy And Road Safety

dr hab. Jarosław Woron^{1,2,3}, mł. insp. dr Krzysztof Dymura⁴

¹Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

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

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

⁴Komendant Miejski Policji w Nowym Sączu

Słowa kluczowe: farmakoterapia, działania niepożądane, ruch drogowy

Streszczenie

Niepożądane działania leków mogą wykazywać niekorzystny wpływ na sprawność psychofizyczną uczestników ruchu drogowego. Niestety, jak wynika z praktyki, lekarze, farmaceuci czy ratownicy medyczni nie orientują się w aspekcie zagrożeń, jakie może spowodować prowadzenie pojazdów przez pacjenta, który przyjmuje leki. W pracy przedstawiono praktyczne aspekty wpływu leków na bezpieczeństwo ruchu drogowego.

Key words: pharmacotherapy, side effects, road traffic

Summary

Adverse drug effects may have an adverse effect on the psychophysical fitness of road users. Unfortunately, as practice shows, doctors, pharmacists and paramedics are not aware of the risks that can be caused by driving a patient who takes drugs. The paper presents the practical aspects of the influence of drugs on road safety.

Wprowadzenie

W mediach w aspekcie bezpieczeństwa ruchu drogowego szczególnie zwraca się uwagę na zagrożenie wynikające z używania przez prowadzących pojazdy alkoholu, narkotyków i dopalaczy.

Praktycznie nie prowadzi się skutecznych akcji informacyjnych dotyczących niepożądanego wpływu farmakoterapii na bezpieczeństwo ruchu drogowego. Niestety jak wynika z praktyki lekarze, farmaceuci czy ratownicy medyczni nie orientują się w aspekcie zagrożeń, jakie może spowodować prowadzenie pojazdów przez pacjenta, który przyjmuje leki.

Upośledzenie sprawności psychofizycznej może być także konsekwencją niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami stosowanymi w politerapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania leków przeciwhistaminowych jak i psychotropowych.

Z uwagi na fakt, że pacjenci rzadko zapoznają się z treścią ulotek dolekowych informacja na temat zagrożeń związanych z upośledzeniem sprawności psychofizycznej nie jest percepowana.

Warto przypomnieć, że *nawet co piąty wypadek może być spowodowany przez kierowców, którzy są pod wpływem leków wpływających niekorzystnie na sprawność psychofizyczną.*

Warto pamiętać, że w przypadku stosowania leków działających sedatywnie lub powodujących osłabienie uwagi i czujności czas opóźnienia w reakcji waha się pomiędzy 2 a 5 sekund. W praktyce oznacza to, że w przypadku gdy pojazd porusza się z szybkością 50 km/h, każda sekunda spóźnienia to dodatkowo przejechanie 13,9 m, natomiast przy szybkości 70 km/h, każda sekunda opóźnienia w reakcji oznacza dodatkowo przejechane 19,4 m. U pacjentów przyjmujących leki, które mogą upośledzać sprawność psychofizyczną mogą najczęściej występować objawy niepożądane takie jak :

- senność
- nadmierna sedacja
- zaburzenia widzenia – zawężenie pola widzenia, zaburzenia oceny odległości
- splątanie
- zaburzenie napięcia mięśniowego- wydłużenie czasu reakcji
- uczucie zmęczenia

Przez kilka ostatnich lat w Małopolsce prowadziliśmy wspólnie z Wydziałem Ruchu Drogowego Komendy Wojewódzkiej Policji w Krakowie akcję informacyjną KIEROWCY I LEKI, podczas której informowaliśmy zarówno o aspektach medycznych jak i prawnych związanych ze stosowaniem farmakoterapii i prowa-

dzeniem pojazdów. Omawiając ten problem nie można zapominać o aspektach odpowiedzialności prawnej jaka może z tego wynikać.

Odpowiedzialność prawna nietrzeźwych kierujących, a także będących pod wpływem produktów leczniczych upośledzających zdolność do bezpiecznego prowadzenia pojazdów

Ustalenie stanu zawartości alkoholu (a także innych niedozwolonych środków) w organizmie kierującego pojazdem ma podstawowe znaczenie w celu określenia jego odpowiedzialności prawnej i zdefiniowania konkretnego zachowania jako wykroczenia albo przestępstwo. W polskich przepisach możemy mówić o dwóch sytuacjach - stanie po użyciu alkoholu i stanie nietrzeźwości.

W praktyce mogą zdarzyć się sytuacje, że składniki produktu leczniczego mogą działać na organizm kierującego jak alkohol albo jak środek działający podobnie do alkoholu lub nawet jak środek odurzający. Może to rodzić określone konsekwencje prawne oraz stwarzać realne zagrożenie dla bezpieczeństwa kierującego stosującego dany produkt leczniczy, jego pasażerów i innych uczestników ruchu.

Stan po użyciu alkoholu

O stanie po użyciu alkoholu, zgodnie z art. 46 ust. 2 ustawy o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi [1], należy mówić, gdy zawartość alkoholu w organizmie wynosi lub prowadzi do:

- 1) stężenia we krwi od 0,2 promila do 0,5 promila alkoholu albo
- 2) obecności w wydychanym powietrzu od 0,1 mg do 0,25 mg alkoholu w 1 dm³.

Kierowanie pojazdem w stanie po użyciu alkoholu lub podobnie działającego środka jest wykroczeniem z art. 87 kodeksu wykroczeń, za które obok kary aresztu lub grzywny można orzec zakaz prowadzenia pojazdów na okres od 6 miesięcy do 3 lat. Należy podkreślić, że odpowiedzialność za wykroczenie poniesie także kierujący znajdując się w stanie nietrzeźwości, który prowadzi na drodze publicznej, w strefie zamieszkania lub w strefie ruchu inny pojazd niż mechaniczny (art. 87 § 1a kodeksu wykroczeń [2]).

Stan nietrzeźwości

Znacząco wyższa odpowiedzialność prawna zachodzi

w sytuacji stwierdzenia w organizmie kierującego stanu *nietrzeźwości*. Definicję stanu nietrzeźwości zawiera art. 115 § 16 Kodeksu karnego [3] oraz art. 46 ust. 3 ustawy o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi [4]. Zgodnie z tymi aktami prawnymi stan nietrzeźwości zachodzi, gdy:

- 1) zawartość alkoholu we krwi przekracza 0,5 promila albo prowadzi do stężenia przekraczającego tę wartość lub
- 2) zawartość alkoholu w 1 dm³ wydychanego powietrza przekracza 0,25 mg albo prowadzi do stężenia przekraczającego tę wartość.

Kierowanie pojazdem w stanie nietrzeźwości lub pod wpływem środka odurzającego jest przestępstwem opisanym w art. 178a kodeksu karnego, za które sąd może orzec karę pozbawienia wolności do lat 2, a zakaz prowadzenia pojazdów może zostać orzeczony na okres od 3 do 15 lat. Ponadto, na podstawie art. 178 a § 4 kodeksu karnego, kara pozbawienia wolności jest podwyższona na okres od 3 miesięcy do lat 5, jeżeli sprawca był już wcześniej prawomocnie skazany za prowadzenie pojazdu mechanicznego w stanie nietrzeźwości lub pod wpływem środka odurzającego albo za przestępstwo określone w art. 173 kk (*srowadzenie katastrofy w ruchu*), 174 kk (*srowadzenie niebezpieczeństwa katastrofy*), 177 kk (*wypadek drogowy*) lub art. 355 §2 kk (*wojskowy wypadek drogowy - określony w części wojskowej kodeksu karnego*) popełnione w stanie nietrzeźwości lub pod wpływem środka odurzającego albo gdy dopuścił się kierowania w stanie nietrzeźwości w okresie obowiązywania zakazu prowadzenia pojazdów mechanicznych orzeczonego w związku ze skazaniem za przestępstwo.

Ograniczenie sprawności psychofizycznej związane ze stosowaniem produktów leczniczych

Ważne, aby pamiętać, że ograniczenie sprawności psychofizycznej może być związane ze stosowaniem produktów leczniczych, a co do upośledzenia sprawności psychofizycznej najczęściej w praktyce wypowiada się biegły sądowy. Zgodnie z art. 42 §3 kodeksu karnego, jeżeli sprawca dopuści się przestępstwa określonego w art. 178a § 4 kk, lub jeżeli w czasie popełnienia przestępstwa określonego w art. 173 kk, którego następstwem jest śmierć innej osoby lub ciężki uszczerbek na jej zdrowiu albo w czasie popełnienia przestępstwa określonego w art. 177 §2 kk lub w art. 355 §2 kk, był w stanie nietrzeźwości, pod wpływem środka odurzającego lub zbiegł z miejsca zdarzenia, sąd orzeka zakaz prowadzenia wszelkich

pojazdów mechanicznych dożywno chyba, że zachodzi wyjątkowy przypadek, uzasadniony szczególnymi okolicznościami. W razie ponownego skazania osoby prowadzącej pojazd mechaniczny w/w warunkach sąd obligatoryjnie orzeka zakaz prowadzenia wszelkich pojazdów mechanicznych dożywno.

Ponadto na podstawie zapisów art. 178 kk sąd skazując sprawcę, który popełnił przestępstwo określone w art. 173 kk, 174 kk lub 177 kk znajdując się w stanie nietrzeźwości lub pod wpływem środka odurzającego lub zbiegł z miejsca zdarzenia, sąd orzeka karę pozbawienia wolności przewidzianą za przypisanie sprawcy przestępstwo w wysokości od dolnej granicy ustawowego zagrożenia zwiększonego o połowę, a w wypadku przestępstwa określonego w art. 177 § 2 w wysokości nie niższej niż 2 lata, do górnej granicy tego zagrożenia zwiększonego o połowę.

Stosowanie farmakoterapii, a ryzyko upośledzenia sprawności psychofizycznej prowadzących pojazdy

Warto pamiętać, że o niekorzystnym wpływie leków na sprawność psychofizyczną decyduje ich profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. Powinowactwo do różnych grup receptorów może indukować objawy niepożądane, które w istotny sposób mogą wpływać na bezpieczeństwo ruchu drogowego. W tabeli 1 zebrano najistotniejsze informacje dotyczące tego aspektu niepożądanego działania leków [5,6,7,8].

Tabela 1. Profil receptorowy a niepożądane działanie leków w aspekcie upośledzenia sprawności psychofizycznej kierowców

Receptor / grupa receptorów	Wpływ na sprawność psychofizyczną prowadzących pojazdy
Noradrenergiczne	Oślabienie uwagi i czujności
Histaminowe H1	Spowolnienie psychomotoryczne, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej, sedacja, zaburzenia uwagi
Muskarynowe	Zaburzenia uwagi, osłabienie mechanizmów wzbudzenia korowego, zaburzenia oceny odległości
Glutaminergiczne	Oślabienie mechanizmów przetwarzania informacji

Oczywiście największym problemem jest stosowanie leków psychotropowych, których farmakodynamiczny zakres działania obejmuje działanie sedatywne czy nasenne.

W tabeli 2 zebrano leki, które najczęściej są przyczyną występowania działań niepożądanych, które mogą upośledzać sprawność psychofizyczną [5,8].

Tabela 2. Leki psychotropowe, które jako działanie niepożądane mogą przyczyniać się do ograniczenia sprawności psychofizycznej

Grupa leków	Przedstawiciele grupy leków, istotne implikacje praktyczne
Leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym	Amitryptylina Doksepina Mirtazapina Mianseryna
Neuroleptyki	Fenotiazyny – szczególnie niekorzystny profil działań niepożądanych, które wynikają z ośrodkowego działania antyhistaminowego, antycholinergicznego oraz alfa-1 adrenergicznego Pochodne tioksantenu Haloperidol Olanzapina Kwetiapina – efekt zależny od dawki
Leki o działaniu przeciwlękowym oraz o działaniu sedatywno-nasennym	Pochodne benzodiazepiny - szczególnie należy zwracać uwagę na leki o długim okresie biologicznego półtrwania; czynnikiem ryzyka powikłań jest podeszły wiek pacjenta oraz otyłość Leki Z - szczególnie zolpidem, zopiklon – jednym z niepożądanych działań tej grupy leków, które mogą wpływać na zdolność do bezpiecznego prowadzenia pojazdów należy wymienić wykonywanie czynności złożonych podczas trwania snu. Hydroksyzyna Difenhydramina Doksylamina

W przypadku wymienionych powyżej leków istotne znaczenie mają także interakcje farmakokinetyczne, które mogą potęgować działania niepożądane w aspekcie ograniczania sprawności psychofizycznej kierowców [5,7,8].

Pojazdów mechanicznych nie powinni prowadzić pacjenci leczeni *esketaminą*.

Lekami, które mogą upośledzać zdolność do bezpiecznego prowadzenia pojazdów są *analgetyki opioidowe*. Z praktyki wynika, że ich niekorzystny wpływ w tym zakresie jest bardzo zróżnicowany i wymaga indywidualnego podejścia.

Na pewno pojazdów mechanicznych nie mogą prowadzić pacjenci przyjmujący *kanabinoidy stosowane u pacjentów z dolegliwościami bólowymi* [8].

Lekami, które poprzez indukowanie sedacji, która jest często konsekwencją interakcji leków stosowanych

w politerapii są *leki przeciwhistaminowe*. Szczególnie ryzyko z uwagi na dobrą penetrację do OUN związane jest ze stosowaniem *klemastyny* czy *dimetindenu*, ale także *nowe leki przeciwhistaminowe* mogą wpływać niekorzystnie na sprawność psychofizyczną uczestników ruchu drogowego.

Nie wolno zapominać także o lekach złożonych stosowanych w objawowym leczeniu przeziębienia i grypy, które w swoim składzie mogą także zawierać antyhistaminiki.

Interakcje leków przeciwhistaminowych

W grupie leków przeciwhistaminowych, największe znaczenie mają interakcje farmakokinetyczne, zachodzące na etapie metabolizmu, który dokonuje się przy udziale *izoenzymów cytochromu P450*. Przy wyborze leku przeciwhistaminowego warto kierować się potencjalnym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy antyhistaminikami a innymi lekami, które równocześnie przyjmuje pacjent. To ryzyko niewątpliwie rośnie, gdy stosowany lek przeciwhistaminowy jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450. Aby zapobiec interakcjom lekowym i ich klinicznym konsekwencjom oraz jednocześnie konieczności modyfikowania leczenia, należy wybierać leki, które nie są metabolizowane z udziałem CYP 450.

Interakcje loratadyny

Z objawów niepożądanych mogą wystąpić: suchość w jamie ustnej, wypadanie włosów, zaburzenia funkcji wątroby, reakcje alergiczne, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca oraz sedacja, która może mieć większe nasilenie niż w przypadku desloratadyny. Lek jest metabolizowany przy udziale CYP 3A4 i CYP 2D6, co powoduje realne ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z lekami będącymi inhibitorami CYP3A4 (azolowe leki przeciwgrzybicze, klarytromycyna, sok grejpfrutowy) - konsekwencjami tych interakcji może być wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Istnieje też ryzyko interakcji z lekami będącymi inhibitorami CYP2D6, co ma szczególne znaczenie u osób będących wolnymi metabolizerami CYP 2D6, w populacji polskiej ilość wolnych metabolizerów CYP2D6 wynosi 6-14%.

Interakcje desloratadyny

U osób z niewydolnością wątroby lub nerek stężenie leku może wzrastać nawet 2,5-krotnie. Zarówno okres półtrwania, jak i zdolność leku do wiązania z białkami

krwi mają w praktyce znaczenie w zakresie zarówno ilościowej jak i jakościowej (natężenie występujących objawów niepożądanych) oceny interakcji leków.

Z objawów niepożądanych mogą wystąpić: bóle głowy, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, bardzo rzadko sedacja. Lek nie nasila niekorzystnego działania alkoholu etylowego na OUN.

Interakcje cetyryzyny

Cetyryzyna jest aktywnym metabolitem hydroksyzyny, powstającym w reakcji oksydacji. Penetracja cetyryzyny do OUN jest mniejsza niż hydroksyzyny, jednak efekt sedacyjny leku jest wyraźny w stosunku do innych leków przeciwhistaminowych II generacji. Teofilina zmniejsza nieznacznie klirens cetyryzyny. Należy zachować ostrożność podczas równoległego stosowania leków hamujących czynność OUN.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z erytromycyną, pseudoefedryną, azytromycyną, ketokonazolem, diazepamem czy glipizydem. Rytonawir zwiększa ekspozycję na cetyryzynę. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z alkoholem, jednak należy unikać jego spożywania podczas stosowania cetyryzyny, ze względu na możliwość nasilenia objawów niepożądanych ze strony OUN.

Interakcje lewocetyryzyny

Lewocetyryzyna (enancjomer (R) cetyryzyny) posiada dwukrotnie silniejsze powinowactwo do receptora H₁ w stosunku do cetyryzyny, stąd można podawać dawkę 5 mg, co z kolei wpływa na zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych, takich jak sedacja czy objawy antycholinergiczne. Zarówno cetyryzyna jak i lewocetyryzyna mogą nasilać depresyjny wpływ innych równocześnie stosowanych leków (uspokajające, nasenne, przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, przeciwpsychotyczne, opioidowe leki przeciwbólowe). Obydwa leki mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów oraz wykonywania czynności złożonych.

Interakcje feksofenadyny

Feksofenadyna jest metabolitem leku przeciwhistaminowego terfenadyny, jednak jest pozbawiona działań niepożądanych charakterystycznych dla leku macierzystego. Feksofenadyny nie należy przyjmować z silnymi inhibitorami CYP3A4 oraz z lekami zobojętniającymi, które mogą zmniejszać wchłanianie leku z przewodu pokarmowego.

Interakcje rupaładyny

Lek nie powoduje sedacji

Interakcje bilastyny

Bilastyna jest lekiem o wysokim powinowactwie do obwodowego receptora H₁. Nie działa na receptory muskarynowe ani nie wykazuje działania sedatywnego [5,6,7,8].

Niekorzystny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdu mają także leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować występowanie zawrotów głowy, zebrano je w tabeli 3.

Tabela 3. Leki indukujące zawroty głowy

Grupa leków	Substancje czynne, które najczęściej jako działanie niepożądane mogą indukować zawroty głowy
Analgetyki nieopiodowe	Ibuprofen Celekoksyb Diklofenak Naproksen Kwas acetylosalicylowy Paracetamol
Leki przeciwdepresyjne	Mirtazapina Paroksetyna Sertralina Amitryptylina Doksepina Trazodon
Fluorochinolony	Ciprofloksacyna Lewofloksacyna
Makrolidy i azalidy	Klarytromycyna Azytromycyna
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Zofenopryl, enalapryl
Antagoniści AT1	Irbesartan
Antagoniści wapnia	Amlodypina, lacydypina
Leki mukoregulujące	Karbocysteina
Statyny	Atorwastatyna, simwastatyna
Azolowe leki przeciwgrzybicze	Itrakonazol, flukonazol
Leki przeciwpsychotyczne	Kłozapina
Leki działające na układ dopaminergiczny	Bromokryptyna, lewodopa

Inne produkty lecznicze

Zinnych działań niepożądanych, jakie mogą redukować sprawność psychofizyczną prowadzących pojazdy należą także hipoglikemia oraz hipotonia.

Objawy te są najczęściej związane z interakcjami leków hipoglikemizujących oraz leków hipotensyjnych, szczególnie jeżeli ich mechanizm działania związany jest z efektem wazodilatacyjnym.

Uważać należy także na leki i interakcje, które mogą w istotny sposób zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek. Należy zwrócić uwagę na pacjentów przyjmujących bupropion, winpocetynę oraz na interakcje tramadolu. W przypadku tramadolu jednoczesowe zastosowanie leków będących induktorami CYP3A4, w tym w szczególności karbamazepiny czy deksametazonu powoduje, że tramadol jest metabolizowany do N-demetylotramadolu, który nie wykazuje efektu analgetycznego, a może indukować wystąpienie drgawek [5,6,8].

Nie można zapominać także o pieszych, którzy także mogą w wyniku zmiany aktywności psychofizycznej być sprawcami wypadków komunikacyjnych. Warto pamiętać, że benzodiazepiny należą do leków, które są najczęstszą przyczyną nagłego wtargnięcia pieszego pod pojazd. Powoduje ono zaburzenie oceny odległości, zawężają pole widzenia, a także z uwagi na działanie miorelaksujące powoduje, że pieszy, który rozpoczyna wejście na pas drogowy ma znacznie utrudnioną możliwość wycofania się, gdy zauważy nadjeżdżający pojazd [5,8].

Piśmiennictwo:

1. Ustawa z dnia 26 października 1982 r. o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi (Dz. U. 1982 Nr 35 poz. 230 z późn. zm.), s. 61
2. Ustawa z dnia 20 maja 1971 r. Kodeks wykroczeń (Dz.U. 1971 Nr 12 poz. 114 z późn. zm.), s. 28
3. Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88 poz. 553 z późn. zm.), s. 49
4. Ustawa z dnia 26 października 1982 r. o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi (Dz. U. 1982 Nr 35 poz. 230 z późn. zm.), s. 61
5. Woroi J., Dymura K.: Leki a prowadzenie pojazdów. *Drugs and driving. Terapia i Lek* 2007, 4: 29-34.
6. Woroi J., Dymura K.: Wpływ niepożądanych działań leków na bezpieczeństwo ruchu drogowego. *Adverse reaction to drugs and safety of traffic. Almanach* 2008, 3: 60-69.
7. Woroi J., Dymura K.: Farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego a zdolność do bezpiecznego prowadzenia pojazdów – czy istnieje związek? *Pharmacotherapy of cardiovascular diseases and ability to driving safety – is there a relationship? Polski Przegląd Kardiologiczny*, 2008, suppl. 1: 21.
8. Woroi J., Porebski G., Dymura K.: Leki przeciwhistaminowe a prowadzenie pojazdów. *Terapia* 2011, 5: 7-10.
9. Woroi J., Filipczak-Bryniarska I., Wordliczek J., Dobrogowski J., Dymura K.: Wpływ niepożądanych działań leków na bezpieczeństwo ruchu drogowego. *V Sympozjum „Postępy w leczeniu bólu”, Zakopane, 13-15.10.2011; Ból* 2011, nr specjalny: 31

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

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

dr hab. Jarosław Woroi
UJ CM Kraków

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądaných Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

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

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

Summary

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from October 2020 to December 2020, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

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

Abemacyklib	Certolizumab pegol
Aceklufenak	Chlorek itru (⁹⁰ Y)
Aksykabtagen cyloleucel	Chlormetyna
Amitryptylina + chlordiazepoksyd	Cilostazol
Amlodypina + telmisartan	Cyklokrzemian sodowo-cytrkonowy
Andeksanet alfa	Cyklosporyna (do stosowania miejscowego)
Aprotynina	Dakomitynib
Awelumab	Damoktokog alfa pegol
Belimumab	Dapagliflozyna
Benralizumab	Darwadstrocel
Betaina bezwodna (tylko dla produktów rejestrowanych centralnie)	Deksmedetomidyna
Bewacyzumab	Deksrazoksan
Bezlotoksumab	Dichlorek radu-223
Białka osocza ludzkiego	Doksylamina
Bikalutamid	Dorawiryne
Brolucizumab	Dorawiryne + lamiwudyna + dizoproksyl tenofowiru
Brygatynib	Durwalumab
Brymonidyna (tylko dla produktów rejestrowanych centralnie)	Eftrenonakog alfa
Burosumab	Eluksadolina
Ceftazydym + awibaktam	Emtrycytabina
Ceftolozan + tazobaktam	Emtrycytabina + alafenamid tenofowiru
Cemiplimab	Emtrycytabina + ryłpiwiryna + alafenamid tenofowiru
Cerliponaza alfa	Enoksaparyna
	Epoetyne beta

Ertapenem
 Erawacyklina
 Esketamina (tylko dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Estradiol, estradiol + prednizolon (dotyczy kremów, balsamów i emulsji do stosowania w okolicy żeńskich narządów płciowych)
 Eteksylan dabigatranu
 Etopozyd
 Febuksostat
 Feksynidazol
 Fenol
 Fezoterodyna, desfezoterodyna
 Florbetaben (¹⁸F)
 Flutykazon furoinianu + umeklidynium + wilanterol
 Fostamatinib
 Fremanezumab
 Gaksyloza
 Galkanezumab
 Gentamycyna (do stosowania ogólnego)
 Gilterytytib
 Glikopironium (wskazanie w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku)
 Glikopironium + formoterolu fumaran
 Golimumab
 Guanfacyna
 Histamina (wskazanie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej)
 Hydroksytyloskrobia (HES)
 Ibalizumab
 Ibrytumomab tiuksetanu
 Iksekizumab
 Insulina glargine
 Insulina glulizynowa
 Insulina lispro
 Ipratropium
 Ipratropium + salbutamol
 Irynotekan (dotyczy postaci liposomalnych)
 Iwermektyna (do stosowania miejscowego)
 Izotretynoina (dotyczy postaci doustnych)
 Jodek sodu (¹²³I)
 Kaplacyzumab
 Kaptopril
 Karwedilol + iwabradyna
 Klobazam
 Kwas acetylosalicylowy + atorwastatyna + ramipril
 Kwas askorbinowy + paracetamol + maleinian feniraminy
 Kwas cholowy (wskazanie w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem CTX, AMACR lub CYP7A1)
 Kwas kargluminowy
 Labetalol
 Lamiwudyna + tenofowir dizoproksylu
 Lanadelumab
 Lantan
 Lewosalbutamol, salbutamol
 Lorlatynib

Lorazepam
 Ludzki czynnik krzepnięcia X
 Lusutrombopag
 Mannitol (z wyłączeniem wskazania w leczeniu mukowiscydozy)
 Meflochina
 Meropenem + waborbaktam
 Mogamulizumab
 Naldemedyna
 Nalokson (do użycia w środowisku służby zdrowia)
 Niraparib
 Nityzynon
 Ospemifen
 Padeliporfin
 Parathormon
 Parekoksyb
 Pimekrolimus
 Pirfenidon
 Pirybedyl
 Porfimer
 Prawastatyna
 Racekadotryl
 Rasburykaza
 Reboksetyna
 Rekombinowany wirus pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej, szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola-Zaire
 Reslizumab
 Ropeginterferon alfa-2b
 Rotygotyna
 Rurioktokog alfa pegol
 Rybocyklib
 Ryzankizumab
 Safinamid
 Sewofluran
 Simwastatyna
 Solriamfetol
 Sotagliflozyna
 Sunitynib
 Susoktokog alfa
 Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowania) i Haemophilus typ b, skoniugowana, adsorbowana
 Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana - z wyłączeniem produktów rejestrowanych centralnie)
 Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana, przygotowana w hodowli komórkowej)
 Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana)
 Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, z adiuwantem)
 Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek)
 Szczepionka przeciw haemophilus typ b, skoniugowana

Szczepionka przeciw haemophilus typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana
Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu, inaktywowana
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (rDNA)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA, z adiuwantem, adsorbowana)
Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W135 i Y
Talazoparyb
Telotristat
Tildrakizumab
Tiwozanib
Trandolapryl + werapamil
Trastuzumab emtanzyna
Triflurydyna + typiracyl
Tymolol + trawoprost
Uliprystalu octan (wskazanie jako antykoncepcja w przypadkach nagłych)
Upadacytynib
Uzyskane w wyniku ekspansji ex vivo autologiczne ludzkie komórki nabłonka rogówki, zawierające komórki macierzyste
Wandetanib
Welagluceraza alfa
Welmanaza alfa
Westronidaza alfa
Wolanesorsen
Zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII
Żelazo (III) maltolu

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od października do grudnia 2020 r.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Komitet PRAC stwierdził, iż korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże **konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian** w sposobie stosowania leku (zwykle chodzi o ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wie-

dzy 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.

Alogliptyna, alogliptyna + pioglitazon, alogliptyna + metformina, (PSUSA/00010061/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Vipidia, Incresync, Vipdomet**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancje czynne odpowiednio alogliptynę, alogliptynę i pioglitazon, alogliptynę i metforminę, stosowanych jako leki przeciwcukrzycowe, wskazanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat pemfigoidu pęcherzowego (ang. *bullous pemphigoid* – BP) u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym alogliptynę, oraz informacji o zaprzestaniu stosowania leku w przypadku podejrzenia wystąpienia BP. Ponadto aktualizacja dotyczy punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia nowych działań niepożądanych: pemfigoidu pęcherzowego i śródmiąższowego zapalenia nerek.

Bortezomib (PSUSA/00000424/202004), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Velcade, Bortezomib Accord, Bortezomib Hospira, Bortezomib SUN, Bortezomib Fresenius Kabi**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną bortezomib oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bortezomib dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego i innych chorób nowotworowych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) oraz polineuropatii demielinizacyjnej jako działań niepożądanych z częstością występowania określoną jako rzadka.

Bosutynib (PSUSA/00010073/202003)

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

(ang. *chronic myeloid leukaemia* – CML) u osób dorosłych, których komórki zawierają specjalny chromosom o nazwie chromosom Philadelphia.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania nadwrażliwości na światło jako działania niepożądanego z częstotliwością występowania określaną jako częsta oraz ostrzeżenia na temat tego działania niepożądanego.

Brentuksymab vedotin (PSUSA/00010039/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Adcetris**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brentuksymab vedotin, stosowanego w leczeniu osób dorosłych chorujących na określonego typu chłoniaki.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania wynaczynienia w miejscu infuzji jako działania niepożądanego z nieznaną częstotliwością występowania.

Dupilumab (PSUSA/00010645/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dupixent**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dupilumab, stosowanego w leczeniu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) oraz pacjentów z ciężką astmą.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: w leczeniu AZS - zapalenie rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki z częstotliwością występowania określaną jako niezbyt częsta, w leczeniu astmy – zapalenie rogówki z częstotliwością występowania określaną jako rzadka.

Emtrycytabina + tenofowir dizoproksylu (PSUSA/00001210/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Truvada**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl, stosowanego w skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem przeciwwirusowym w leczeniu osób dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV-1), a także w celu zapobiegania zakażeniom HIV-1 przenoszonym drogą płciową u dorosłych i młodzieży, u których występuje wysokie ryzyko zakażenia, tzw. profilaktyka przedekspozycyjna.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 5.1 ChPL w celu dodania informacji na temat wpływu leku na kości.

Eksenatyd (PSUSA/00009147/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Byetta**, **Bydureon**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną eksenatyd, przeznaczonych do leczenia cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, a także stosowanych jako leczenie wspomagające terapię insulinową bazową (dodatkowe wskazanie dla produktu leczniczego Byetta).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania gastroparezy (spowolnienie opróżniania żołądka) jako działania niepożądanego z częstotliwością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Fingolimod (PSUSA/00001393/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Gilenya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fingolimod, stosowanego w leczeniu osób dorosłych i dzieci powyżej 10 roku życia z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zakażeń wywołanych wirusem opryszczki zwykłej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz zmiany ostrzeżeń odnośnie uszkodzenia wątroby. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania ostrej niewydolności wątroby jako działania niepożądanego z nieznaną częstotliwością występowania.

Imikwimod (PSUSA/00001729/202001), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Aldara**, **Zyclara**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną imikwimod oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną imikwimod dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w miejscowym leczeniu brodawek kończystych zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu u dorosłych, powierzchownych ognisk raka podstawonokomórkowego (ang. *superficial basal cell carcinoma* – sBCC) u dorosłych, rogowacenia słonecznego bez cech przerostu i hiperkeratozy.

- Zmiana dotyczy aktualizacji treści ulotki dla pacjenta (punkty 2 i 4) w celu przedstawienia informacji na temat ryzyka zaostrzenia chorób autoimmunologicznych, by odzwierciedlić ostrzeżenia i informacje zawarte już w punktach 4.4 i 4.8 ChPL tych produktów leczniczych.

Ipilimumab (PSUSA/00009200/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Yervoy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ipilimumab, stosowanego jako lek przeciwnowotworowy w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma* – RCC) lub z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer* – NSCLC).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu litego z nieznaną częstością występowania oraz dodania limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH) jako działania niepożądanego.

Kanagliflozyna, kanagliflozyna + metformina (PSUSA/00010077/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Invokana, Vokanamet**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancje czynne odpowiednio kanagliflozynę, kanagliflozynę i metforminę, stosowanych jako leki przeciwcukrzycowe u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 do kontrolowania poziomu glukozy we krwi.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia informacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dotyczących przerwania stosowania leków w przypadku stwierdzenia zakażenia dróg moczowych, a także aktualizacji punktu 4.4 ChPL, by dodać ostrzeżenia na temat zakażenia dróg moczowych.

Mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy

(PSUSA/00010550/202005), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **CellCept, Mycophenolate mofetil Teva, Myfenax, Myclausen** dopuszczonych do obrotu

centralnie, zawierających jako substancję czynną mykofenolan mofetylu oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mykofenolan mofetylu dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w profilaktyce odrzucenia przez organizm przeszczepionej nerki, serca lub wątroby.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego z częstością występowania określoną jako niezbyt częsta ostrego nieswoistego zespołu związanego z syntezą puryn *de novo*.

Nintedanib (wskazanie w leczeniu chorób układu oddechowego), (PSUSA/00010319/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ofev**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nintedanib, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z idiopatycznym włóknieniem płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis* – IPF), chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową lub z innymi postępującymi przewlekłymi chorobami śródmiąższowymi płuc.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ryzyka niedokrwiennego zapalenia okrężnicy.

Okrelizumab (PSUSA/00010662/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ocrevus**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną okrelizumab, stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat neutropenii o późnym początku jako działaniu niepożądanym z nieznaną częstością występowania.

Orytawancyna (PSUSA/00010368/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Orbactiv**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną orytawancynę, wskazanego w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. *acute bacterial skin and skin structure infections* – ABSSSI) u osób dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji o możliwych działaniach niepożądanych związanych z infuzją: drżenie, duszność, niedotlenienie, ból brzucha, ból pleców, ból szyi, ból w klatce piersiowej, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze.

Ruksolitynib (PSUSA/00010015/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jakavi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ruksolitynib, stosowanego w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną, a także w leczeniu czerwienicy prawdziwej u osób dorosłych opornych na leczenie hydroksymocznikiem lub nietolerujących tego leczenia.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: pancytopenii i reaktywacji HBV, a także ostrzeżenia i rekomendacji odnośnie badań przesiewowych w kierunku HBV przed rozpoczęciem leczenia.

Siponimod (PSUSA/00010818/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mayzent**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną siponimod, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis* – SPMS).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu modyfikacji informacji na temat nowotworów skóry oraz dodania raka podstawnocomórkowego skóry (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta.

Somatropina (PSUSA/00002772/202003), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **NutropinAq, Omnitrope** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną somatropinę oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną somatropinę dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, stosowanych w leczeniu dzieci, które nie rosną z powodu braku hormonu wzrostu, dziewcząt cierpiących na niskorosłość z powodu zespołu Turnera oraz dzieci, które nie rosną z powodu długotrwałej choroby nerek do czasu otrzymania przeszczepu nerki, a także w leczeniu osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zapaleniu trzustki

oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania ginekoma-stii jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grup A, C, W-135 i Y (PSUSA/00010044/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Nimenrix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, będącego szczepionką skoniugowaną przeciw meningokokom grup A, C, W-135 i Y (skoniugowaną z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym). Produkt ten stosowany jest do ochrony osób dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 tygodnia życia przed inwazyjną chorobą meningokokową wywoływaną przez *Neisseria meningitidis* (grupy A, C, W-135 i Y).

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

Tenofowir dizoproksylu

(PSUSA/00002892/202003), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie narodowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Viread, Tenofovir disoproxil Zentiva, Tenofovir disoproxil Mylan**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną tenofowir dizoproksylu oraz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym zawierających jako substancję czynną tenofowir dizoproksylu, wskazanych do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1 oraz do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci, młodzieży i dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat wpływu leczenia na kości, a także punktu 4.6 ChPL w celu zmiany aktualnego zalecenia dotyczącego karmienia piersią.

Zonisamid (PSUSA/00003152/202003), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zonegran**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną zonisamid oraz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na

poziomie krajowym zawierających jako substancję czynną zonisamid, stosowanych w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi i wtórnie uogólnionymi.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat hiperamonemii (zaburzenie metaboliczne charakteryzujące się zwiększonym ponad dopuszczalny poziom stężeniem amoniaku w surowicy krwi).

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od października do grudnia 2020 r.

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

Drożdżaki *Saccharomyces boulardii*
(PSUSA/00009284/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną drożdżaki *S. boulardii*, stosowanych w zapobieganiu i leczeniu biegunki.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwym powikłaniu, jakim jest posocznica związana z grzybicą układową wywołaną przez *S. boulardii*, u pacjentów w stanie krytycznym, tzn. ze znacznie obniżoną odpornością, z cewnikiem założonym do żyły centralnej lub ciężko chorych. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania: posocznica u pacjentów

w stanie krytycznym lub z obniżoną odpornością, a także dodania odniesienia do punktu 4.4 ChPL na temat ryzyka wystąpienia posocznicy.

Etosuksymid (PSUSA/00001316/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną etosuksymid, stosowanych jako leki przeciwpadaczkowe.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zespołu DRESS czyli reakcji polekowej z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS), a także dodania zespołu DRESS i trombocytopenii jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Fenobarbital (PSUSA/00002370/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fenobarbital, wskazanych w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych, a także stosowanych jako środki uspokajające.

- Zmiana dotyczy punktu 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat działania niepożądanego hiperamonemii u pacjentów leczonych jednocześnie fenobarbitalem i walproinianem.

Flukloksacylina (PSUSA/00001402/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną flukloksacylinę, wskazanych do leczenia zakażeń wywołanych przez wrażliwe organizmy Gram-dodatnie, w tym gronkowce i paciorkowce wytwarzające β-laktamazę, a także wskazanych jako środek profilaktyczny podczas zabiegów chirurgicznych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL wszystkich postaci produktów leczniczych zawierających flukloksacylinę w celu dodania ostrzeżenia na temat hipokaliemii oraz dodania jej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL doustnych postaci produktów leczniczych zawierających flukloksacylinę w celu dodania szczegółowych wytycznych oraz informacji na temat ilości wody, jaką należy użyć, by zmniejszyć ryzyko bólu przełyku, a także punktu 4.8 ChPL doustnych postaci produktów leczniczych zawierających flukloksacylinę w celu dodania bólu przełyku i powiązanych

zdarzeń (zapalenie przełyku, poparzenie przełyku, podrażnienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej) jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Flukonazol (PSUSA/00001404/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną flukonazol, wskazanych do leczenia kryptokokozy, kandydozy błon śluzowych oraz narządów płciowych, a także w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z upośledzoną odpornością i chorych z nowotworami.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zespołu DRESS, a także dodania zespołu DRESS jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji o doniesieniach na temat wrodzonych wad rozwojowych spowodowanych stosowaniem flukonazolu w pierwszym trymestrze ciąży, a także punktów 4.4 i 5.1 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ryzyka zwiększenia oporności z powodu wzrostu mniej podatnych gatunków *Candida*.

Galantamina (PSUSA/00001512/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną galantaminę, stosowanych w objawowym leczeniu lekkich i umiarkowanie ciężkich postaci otępienia typu alzheimerskiego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji obecnego ostrzeżenia na temat zaburzeń kardiologicznych, by włączyć informacje o wydłużeniu odstępu QT, typu *torsade de pointes*.

Ibuprofen, ibuprofen lizyny (nie dotyczy wskazania w leczeniu przetrwałego przewodnictwa tętniczego), ibuprofen + kofeina (PSUSA/00010649/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne ibuprofen, ibuprofen lizyny (z wyłączeniem produktów wskazanych w leczeniu przetrwałego przewodnictwa tętniczego) lub ibuprofen z kofeiną, wskazanych w leczeniu objawowym bólu różnego pochodzenia, np. bólu głowy, zębów, mięśni, kości i stawów, a także bolesnego miesiączkowania oraz gorączki w przebiegu grypy lub przeziębienia.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania reakcji nadwrażliwości na światło jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Klarytromycyna (PSUSA/00000788/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję leczniczą klarytromycynę, stosowanych w leczeniu różnych infekcji, między innymi: zakażeń dolnych i górnych dróg oddechowych, zakażeń skóry i tkanek miękkich, a także u pacjentów zakażonych HIV w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* oraz u pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy z potwierdzonym zakażeniem *Helicobacter pylori*.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat środków zapobiegawczych w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia przy jednoczesnym stosowaniu doustnych środków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.3 i 4.5 ChPL w celu dodania przeciwwskazania, jakim jest jednoczesne stosowanie lomitapidu oraz punktów 4.3 i 4.4 ChPL w celu dodania hipomagnezemu jako przeciwwskazania do stosowania ww. produktów leczniczych, a także punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji na temat poronień, wad rozwojowych oraz ekspozycji na lek w czasie karmienia piersią.

Klobetazol (PSUSA/00000799/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną klobetazol, który jest kortykosteroidem o bardzo silnym działaniu, przeznaczonym do stosowania miejscowego w leczeniu objawów stanu zapalnego i swiądu w przebiegu chorób skóry reagujących na leczenie kortykosteroidami takich jak łuszczyca, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty krążkowy, nawracający wyprysk czy inne trudne w leczeniu choroby skóry.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu dodania tabeli zawierającej podsumowanie informacji przedstawionych w punkcie 4.4 ChPL, by podkreślić główne przesłanie dotyczące stosowanie leków zawierających klobetazol. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego martwicy kości, ciężkich zakażeń i immunosupresji.

Kwas deoksycholowy (PSUSA/00010525/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas deoksycholowy, wskazanych w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej wypukłości bądź pełnego podbródka, związanych z występowaniem tkanki tłuszczowej w podbródki u pacjentów dorosłych, u których ma to istotny wpływ na stan psychiczny.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat bliźnowacenia oraz dodania ryzyka powstania bliźn w miejscu wstrzyknięcia jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Lisdeksamfetamina (PSUSA/00010289/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lisdeksamfetaminę, wskazanych w leczeniu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit/ hyperactivity disorder* – ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania omdlenia jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Mekwitazyna (PSUSA/00001986/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mekwitazynę, stosowanych w leczeniu alergii.

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

Mesalazyna (PSUSA/00001990/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mesalazynę, wskazanych do stosowania w przypadku choroby Leśniewskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o przebiegu łagodnym i umiarkowanym (jako leczenie zaostrzeń choroby i w okresach remisji).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. *severe cutaneous adverse reactions* – SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN).

Metamizol (PSUSA/00001997/202003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metamizol, stosowanych w leczeniu bólu o dużym nasileniu różnego pochodzenia oraz wysokiej gorączki, gdy zastosowanie innych środków jest przeciwwskazane lub nieskuteczne.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania, jakim jest polekowe uszkodzenie wątroby (ang. *drug-induced liver injury* – DILI) oraz dodania ostrzeżeń, by zwiększyć świadomość pracowników ochrony zdrowia i pacjentów na temat wczesnego rozpoznawania objawów i uniknięcia nieumyślnego ponownego narażenia w przypadku podejrzanego lub potwierdzonego DILI związanego ze stosowaniem metamizolu. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu modyfikacji opisu interakcji metamizolu z bupropionem i cyklosporyną, by dodać także inne leki metabolizowane przez enzymy CYP2B6 i CYP3A4.

Para-aminobenzoetan potasu

(PSUSA/00010130/202002)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną para-aminobenzoetan potasu, stosowanych w leczeniu choroby Peyroniego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat reakcji nadwrażliwości oraz ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, a także dodania jako działań niepożądanych: zespołu DRESS oraz reakcji nadwrażliwości, w tym immunoalergicznego zapalenia wątroby. Ponadto zaleca się w punkcie 4.4 ChPL dodanie nagłówków dla lepszej czytelności.

Piropksydam (PSUSA/00002438/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną piropksydam, stosowanych w leczeniu objawowym chorób reumatycznych i zwyrodnieniowych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania wysypki polekowej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Wankomycyna (PSUSA/00003097/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną wankomycynę, stosowanych w zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na wankomycynę.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu usunięcia ostrzeżenia na temat ciężkich reakcji pęcherzowych i dodania ostrzeżenia na temat ciężkich niepożądanych reakcji, usunięcia działania niepożądanego zespołu Lyella i dodania toksycznej nekrolizy naskórka jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku ostrego uszkodzenia nerek (ang. *acute kidney injury* – AKI) w przypadku jednoczesnego stosowania wankomycyny z produktami zawierającymi piperacylinę i tazobaktam, a także aktualizacji punktu 4.4 ChPL, by dodać ostrzeżenie odnośnie ryzyka rozwoju krwotoczno-okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (ang. *hemorrhagic occlusive retinal vasculitis* – HORV) po podaniu leku do komory przedniej oka lub do ciała szklanego.

Werapamil (PSUSA/00003105/202001)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną werapamil, wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, dławicy piersiowej oraz tachykardii nadkomorowych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji pomiędzy werapamilem a metforminą, a także aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o zespole ostrej niewydolności oddechowej.

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

Cernevit – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawierający retynolu palmitynian (witamina A), cholekalcyferol (witamina D3), DL- α - tokoferol (witamina E), kwas askorbowy (witamina C), kokarboksylazę czterowodną (witamina B1), sól sodową fosforanu ryboflawiny (witamina B2), pirydoksyny chlorowodorek (witamina B6), cyjanokobalaminę (witamina B12), kwas

foliowy (witamina B9), deks pantenol (witamina B5), biotynę (witamina B8), nikotynamid (witamina PP); FR/H/0188/01

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Cernevit i obejmowała ocenę danych w okresie od 1 października 2015 r. do 30 września 2018 r.

Produkt leczniczy Cernevit to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawierający witaminę, przeznaczony do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 11 lat, żywionych pozajelitowo.

W okresie sprawozdawczym nie prowadzone były żadne badania interwencyjne lub nieinterwencyjne sponsorowane przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Całkowita liczba zgłoszonych działań niepożądanych znacząco wzrosła w porównaniu z poprzednim okresem raportowania. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie pojawiły się żadne obawy dotyczące produktu leczniczego Cernevit.

W okresie objętym badaniem znaczenie wzrosła liczba przypadków błędów w stosowaniu leku, w tym błędów w przygotowaniu i podaniu leku, a także stosowania produktu leczniczego niezgodnie ze wskazaniami, tzw. *off label*. W ramach oceny okresowego raportu bezpieczeństwa dla kwasu foliowego, odnotowano sygnał dotyczący reakcji anafilaktycznej. Kolejny sygnał zidentyfikowany w okresie sprawozdawczym dotyczył biotyny i jej wpływu na badania laboratoryjne.

Na podstawie analizy wszystkich dostępnych danych, zalecono ściśle monitorowanie przypadków interferencji biotyny z badaniami laboratoryjnymi, błędów w podawaniu leków, raportów o stosowaniu poza wskazaniami, a także zgłoszeń dotyczących wynaczynienia, zapalenia żył/ zakrzepowego zapalenia żył, parestezji/ dystezji oraz przypadków śmiertelnych.

Podsumowując, w świetle przedstawionych informacji uznano, że nie ma nowych istotnych informacji wpływających na ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Cernevit, a profil korzyści i ryzyka pozostaje niezmienny.

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

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Xonvea i obejmowała ocenę danych

w okresie od 1 sierpnia 2019 r. do 31 stycznia 2020 r. Jest to trzecia ocena PSUR worksharing procedures.

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

W okresie sprawozdawczym zgłoszono łącznie 50 działań niepożądanych, z których 24 uznano za ciężkie. W okresie tym nie pojawiły się żadne nowe istotne informacje dotyczące jakiegokolwiek zidentyfikowanego lub potencjalnego ryzyka ani obszarów, w których brakowało informacji.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (ang. *marketing authorization holder* - MAH) produktu leczniczego Xonvea przedstawił analizę wszystkich dostępnych danych dotyczących związku między stosowaniem doksylaminy a rozszczepem kręgosłupa/wadami cewy nerwowej. Stwierdzono, że obecnie brak jest wystarczających dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutko-

wego. Brak jest zatem podstaw do aktualizacji druków informacyjnych. MAH zobowiązany jest jednak do ścisłego monitorowania wszystkich danych pojawiających się w tym obszarze.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

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

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

Summary

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

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 28 września-1 października 2020 r.

Cytalopram, deswenlafaksyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, milnacyprian, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, worytoksetyna – krwotok poporodowy (EPITT nr 19552)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano informacje na temat zwiększonego ryzyka krwotoku poporodowego w związku ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych przez kobiety w ciąży, w szczególności leków z grupy SSRI i SNRI oraz worytoksetyny.

Pembrolizumab – zespół Sjögrena (EPITT nr 19564)
Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane w kategorii „Za-

burzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej”: zespół Sjögrena.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 26-29 października 2020 r.

Ceftriakson – encefalopatia (EPITT nr 19492)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania informacji na temat odnotowania przypadków encefalopatii.

Dabrafenib, trametynib – sarkoidoza (EPITT nr 19574)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano informacje dotyczące ryzyka sarkoidozy, której przypadki odnotowywano w przy jednoczesnym stosowaniu dabrafenibu i trametynibu.

Ibrutinib – wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu E (EPITT nr 19569)

Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy uzupełnić o informację na temat przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu E, które może mieć przebieg przewlekły.

Lamotrygina – fotowrażliwość (EPITT nr 19548)

Punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o nowe ostrzeżenia i działania niepożądane dotyczące reakcji fotowrażliwości.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 23-26 listopada 2020 r.

Kapcytabina – reakcja anafilaktyczna (EPITT nr 19561)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: obrzęk naczynioruchowy z częstością występowania określaną jako rzadka.

Chlorochina, hydroksychlorochina – zaburzenia psychiczne (EPITT nr 19572)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano informacje odnośnie zachowań samobójczych i zaburzeń psychicznych u pacjentów, u których w przeszłości nie stwierdzono takich zaburzeń.

Pembrolizumab – zapalenie naczyń (EPITT nr 19578)

Punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy uzupełnić o informacje na temat zapalenia naczyń.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie

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

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

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

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

Na naszej stronie internetowej:

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

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

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

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

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

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