

## Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 1/2021

*Szanowni Państwo,*

na wstępie chciałbym Państwu życzyć wszystkiego dobrego w nowym 2021 roku - oby panująca od roku już niespotykana sytuacja, w jakiej nagle się znaleźliśmy w końcu zakończyła się pomyślnie.

W pierwszym tegorocznym numerze Biuletynu chciałbym Państwu przedstawić tekst dotyczący jatrogenizacji. Pojawiające się objawy niepożądane spowodowane niewłaściwą farmakoterapią, nierzadko mogą być bardziej dolegliwe dla pacjenta niż choroba z powodu której leki zostały zastosowane. Niestety pojawiające się nowe objawy nie są traktowane jako powikłania farmakoterapii tylko jako nowe choroby, co w konsekwencji doprowadza do przepisywania pacjentowi kolejnych leków. W prezentowanym artykule opisano najczęściej występujące w farmakoterapii sytuacje prowadzące do pojawienia się powikłań.

W drugim prezentowanym tekście powracamy do tematu bezpieczeństwa farmakoterapii w szeroko poję-

tych obszarze macierzyństwa, a konkretnie w czasie laktacji. Jak podają statystyki nawet 50-90% kobiet w okresie laktacji przyjmuje leki. Niestety wiele kobiet z obawy przed niekorzystnym wpływem leku na dziecko decyduje się na przedwczesne zakończenie laktacji, bowiem panuje przekonanie, że kobieta karmiąca piersią nie może stosować żadnych leków, a jeżeli musi powinna odstawić dziecko od piersi. W artykule autorka obala panujące mity.

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

Życzę Państwu miłej lektury.

Prezes Urzędu



*dr Grzegorz Cessak*

# Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce

## *Iatrogenization Pharmacotherapy, What It Means In Practice*

dr hab. Jarosław Woron<sup>1,2,3</sup>, lek. Tomasz Drygalski<sup>2</sup>, Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

<sup>2</sup>Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

<sup>3</sup>Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

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

### Streszczenie

*W praktyce coraz częściej spotykamy się z sytuacją kiedy farmakoterapia zamiast przynosić pacjentowi korzyści zaczyna generować powikłania będące konsekwencją nieprawidłowego wyboru leku, bez uwzględnienia ograniczeń i przeciwwskazań do ich stosowania, a w politerapii z brakiem uwzględnienia interakcji jakie mogą zachodzić. Pojawiające się objawy niepożądane takiej farmakoterapii, nierzadko mogą być bardziej dolegliwe dla pacjenta niż choroba z powodu której leki zostały zastosowane. Co więcej w znacznej części przypadków pojawiające się nowe objawy nie są traktowane jako powikłania farmakoterapii tylko jako nowe choroby, co w konsekwencji doprowadza do przepisywania pacjentowi kolejnych leków, co uruchamia kaskadę przepisywani a leków i doprowadza do jatrogenizacji. W pracy opisano najczęściej występujące w farmakoterapii sytuacje prowadzą do pojawienia się powikłań.*

**Key words:** pharmacotherapy, side effects, drug interactions, COVID-19

### Summary

*In practice, we encounter a situation where pharmacotherapy, instead of bringing benefits to the patient, begins to generate complications as a consequence of incorrect drug selection, without taking into account limitations and contraindications to their use, and in polytherapy with failure to take into account the interactions that may occur. The emerging side effects of such pharmacotherapy can often be more painful for the patient than the disease for which the drugs were used. Moreover, in a significant proportion of cases, the emerging new symptoms are not treated as complications of pharmacotherapy but as new diseases, which in turn leads to prescribing further medications to the patient, which triggers a cascade of prescribing drugs and leads to iatrogenization. The paper describes the most common situations in pharmacotherapy that lead to complications.*

## Wprowadzenie

Farmakoterapia powinna jako jedna z najczęściej stosowanych metod terapii działać przyczynowo lub objawowo, jednak zawsze powinna przyczyniać się do poprawy jakości życia pacjenta. Niezbędnym warunkiem efektywności farmakoterapii musi być jej skuteczność i bezpieczeństwo, dobrze, aby mogła być indywidualizowana, co w praktyce oznacza jej dostosowanie do osobniczych cech pacjenta.

Przed każdą decyzją o włączeniu do terapii leku należy zawsze rozważyć wszelkie za i przeciw, co musi uwzględniać istnienie wskazań, ograniczeń i przeciwwskazań do stosowania określonego leku. W przypadku stosowania politerapii, jednocześnie stosowane leki nie mogą pomiędzy sobą wchodzić w niekorzystne interakcje, zarówno farmakokinetyczne jak i farmakodynamiczne, nie powinny także sumować swoich działań niepożądanych.

Nie zawsze w praktyce pamiętamy o interakcjach lek-choroba, gdyż poszczególne choroby mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii.

Niestety w praktyce coraz częściej spotykamy się z sytuacją, kiedy farmakoterapia zamiast przynosić pacjentowi korzyści zaczyna generować powikłania będące konsekwencją nieprawidłowego wyboru leku, bez uwzględnienia ograniczeń i przeciwwskazań do ich stosowania, a w politerapii z brakiem uwzględnienia interakcji, jakie mogą zachodzić. Pojawiające się objawy niepożądane takiej farmakoterapii, nierzadko mogą być bardziej dolegliwe dla pacjenta niż choroba z powodu której leki zostały zastosowane. Co więcej w znacznej części przypadków pojawiające się nowe objawy nie są traktowane jako powikłania farmakoterapii, tylko jako nowe choroby, co w konsekwencji doprowadza do przepisywania pacjentowi kolejnych leków, co uruchamia kaskadę przepisywani a leków i doprowadza do jatrogenizacji. W ostatnim roku, kiedy żyjemy w czasie syndemii, czyli pandemii synergicznej powinniśmy pamiętać konieczności zwrócenia szczególnej uwagi na pacjentów z chorobami przewlekłymi, ponieważ one dalej są istotnym problemem terapeutycznym w wielu grupach pacjentów.

Porady zdalne, jakie były w ciągu ostatniego roku jednym z podstawowych sposobów kontaktu pacjenta z lekarzem doprowadziły do znacznego wzrostu powikłań farmakoterapii, które właśnie można scharakteryzować jako farmakoterapia źle dobrana czyli w konsekwencji jatrogenizacyjna.

Także w sytuacji gdy kontynuujemy farmakoterapię przewlekłą u pacjenta, przy każdym wystawianiu kolejnej recepty należy rozważyć czy u pacjenta nie pojawiły się nowe istotne czynniki związane z chorobą, które mogą stanowić przeciwwskazanie do dalszego stosowania leków.

Dodatkowym czynnikiem, który może wpływać na konieczność weryfikacji terapii przewlekłych jest rozpoczęcie przyjmowania przez pacjenta nowego leku zapisanego przez innego specjalistę, a lek ten może indukować ze stosowaną dotychczas terapią niekorzystne, a nawet niebezpieczne interakcje.

Niestety nadal w farmakoterapii ordynowanej polskim pacjentom zbyt rzadko przeprowadza się analizę interakcji jakie mogą wystąpić przy skojarzeniu leków stosowanych u konkretnego pacjenta.

Jednym z elementów prowadzenia racjonalnej farmakoterapii jest depreskrypcja czyli konieczność w razie zaistniałej potrzeby modyfikacji farmakoterapii, w tym odstawiania leków, które mogą przy nikłej korzyści terapeutycznej generować znaczne ryzyko występowania objawów niepożądanych [1,2,3,4].

Zródłem jatrogenizacji może być także sam pacjent, który stosując leki dostępne bez recepty jak i suplementy diety może zwiększać ryzyko występowania zarówno działań niepożądanych jak i interakcji z aktualnie stosowanym leczeniem farmakologicznym. Dane z ostatniego roku pokazują istotne wzrosty sprzedaży zarówno w grupie leków dostępnych bez recepty jak i suplementów diety.

## Racjonalizacja farmakoterapii

Nie bez znaczenia jest fakt, że w okresie pandemii zmieniło się także nastawienie pacjentów do leczenia farmakologicznego. Izolacja, brak kontaktu z bliskimi, poczucie niepewności, brak akceptacji lockdownów powoduje wzrost zużycia szeroko definiowanych leków psychotropowych, których potencjał indukowania interakcji farmakokinetycznych jest wysoki. Także pozostawanie w domu, brak aktywności fizycznej, zajadanie stresu powoduje, że dochodzi do ujawnienia skutków interakcji leków poprzez zaostrożenie takich powikłań jak nasilona sedacja, czy

stymulacja apetytu i w tej szczególnej rzeczywistości powikłania te stają się istotne. Obecnie jako element racjonalizacji postępowania farmakologicznego należy promować nie politerapię tylko oligofarmakoterapię czyli postępowanie zgodnie z zasadą tylko tyle leków ile jest niezbędne do prawidłowego leczenia pacjenta i ani jednego więcej. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko zarówno występowania działań niepożądanych jak i interakcji.

W tabeli 1 zabrano najistotniejsze czynniki jakie należy uwzględnić podczas planowania racjonalnej farmakoterapii [3,4].

Tabela 1. Czynniki wpływające na racjonalizację farmakoterapii

Zidentyfikuj kluczowe leki dla Pacjenta
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cechy rezydualne pacjenta, które mogą wpływać na profil farmakokinetyczno- farmakodynamiczny stosowanych leków – otyłość, czynniki genetyczne, wodobrzusze, obrzęki, hypoalbuminemia, szczególne okresy w życiu pacjenta np. ciąża</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydolność narządów biorących udział w metabolizmie i eliminacji leków- wątroba, nerki</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Występowanie polekowych działań niepożądanych w przeszłości, w tym mogące sugerować uwarukowany genetycznie zmienny profil metaboliczny dokonujący się przy udziale izoenzymów cytochromu P450</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby współistniejące, które mogą zmieniać profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych leków</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Istnienie przeciwwskazań jak i ograniczeń do stosowania leków</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne jednocześnie stosowane leki, suplementy diety, leki roślinne, produkty medycyny alternatywnej</li> </ul>

W przypadku, kiedy u pacjenta występuje konieczność stosowania polifarmakoterapii, należy przed jej zastosowaniem odpowiedzieć sobie na następujące pytania:

1. Jaki jest cel stosowania farmakoterapii skojarzonej, czy leczenie skojarzone będzie bardziej efektywne niż monoterapia;
2. Czy stosowane jednocześnie leki wykazują efekt terapeutyczny o charakterze addycji, bądź synergizmu;
3. Czy skojarzone leki nie wykazują antagonizmu farmakodynamicznego;
4. Czy nie indukują pomiędzy sobą niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych;
5. Czy w wyniku skojarzenia nie dochodzi do sumowania działań niepożądanych.

Tabela 2. interakcje leków jako przyczyna wystąpienia objawów niepożądanych

Skojarzenie leków prowadzące do wystąpienia interakcji	Skojarzenie leków prowadzące do wystąpienia interakcji	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Warfaryna	Omeprazol	Omeprazol z uwagi na wpływ na izoenzymy cytochromu P450 wykazuje zdolność do hamowania metabolizmu warfaryny, co zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień. Skojarzenie inhibitorów pompy protonowej i warfaryny jest częstym połączeniem stosowanym w prewencji krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Mniejsze ryzyko interakcji z warfaryną wykazuje pantoprazol, rabeprazol i dekslanzaprazol
Betahistyna	Tietylperazyna	Tietylperazyna z uwagi na swój profil receptorowy w tym antagonizm w stosunku do receptora H1 może antagonizować efekt farmakologiczny betahistyny, połączenie takie jest nierzadko stosowane u pacjentów z zawrotami głowy
Fluorochinolony stosowane w infekcjach dróg moczowych	Furazydyna	Fluorochinolony z uwagi na swój mechanizm działania jakim jest hamowanie topoisomerazy wymaga, aby komórka bakteryjna na którą działają, była w trakcie podziału. Jednoczesowe zastosowanie furazydyny, która wykazuje efekt bakteriostatyczny redukuje efekt przeciwbakteryjny fluorochinolonów.
Analgetyki opioidowe	Spazmolityki muskułotropowe np. drotaweryna. Leki antycholinergiczne np. butylobromek hioscyny	Jednym z działań niepożądanych jakie mogą wystąpić podczas stosowania opioidów może być OIBD (opioid induced bowel dysfunction, zespół poopiodowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego), którego konsekwencją może być ograniczenie skuteczności analgezji. Jednoczesowe stosowanie leków rozkurczowych nie tylko nie zmniejsza objawów OIBD ale poprzez działanie dyspulsyjne paradoksalnie je nasila.
Doksazosyna	Diosmina, wyciąg z ruszczyka kolczastego	Leki wykazują antagonizm farmakodynamiczny w zakresie naczyniowych receptorów alfa-1, diosmina i wyciąg z ruszczyka kolczastego nie wykazują efektu terapeutycznego w przypadku obrzęków będących działaniem niepożądanym doksazosyny.
NLPZ	NLPZ	Kojarzenie 2 leków z grupy NLPZ stosowanych systemowo nie poprawia skuteczności efektu przeciwbólowego i przeciwzapalnego, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia gastropatii, hepatopatii i nefropatii.
Leki mukolityczne, mukokinetyczne	Leki antycholinergiczne, także bromek ipratropium	Leki antycholinergiczne powodują niekorzystne zmiany w zakresie struktury wydzieliny drzewa oskrzelowego, wydzielina staje się gęsta, bardziej zasieciowana, co antagonizuje działanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych; dodatkowo dochodzi do upośledzenia funkcji rzęsek co zmniejsza skuteczność działania leków mukokinetycznych.
NLPZ	Leki antycholinergiczne – fenotiazyny, hydroksyzyna, difenhydramina, doksyłamina, doksepina	Z uwagi na działanie antycholinergiczne i upośledzenie funkcji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznych dochodzi do ograniczenia skuteczności NLPZ, których efekt działania analgetycznego wykazuje także efekt nadrdzeniowy.
Antagoniści wapnia z grupy pochodnych 1,4 dihydropirydyny np. amlodypina, nitrendypina, lerkaniidypina	Atorwastatyna, a także inne leki będące inhibitorami CYP3A4	Znaczny wzrost ryzyka wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek, ryzyko szczególnie wysokie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartany
Tramadol	Induktory CYP3A4 np. deksametazon, melatonina, karbamazepina	Indukcja CYP3A4 powoduje metabolizm tramadolu do N-demetylotramadolu; metabolit ten nie działa przeciwbólowo, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek

## Interakcje leków jako przyczyna polekowych działań niepożądanych

Niestety nadal w praktyce można wcale nierzadko można zidentyfikować połączenie leków, które w konsekwencji doprowadzają do wystąpienia objawów niepożądanych nie przynosząc korzyści terapeutycznych. W wyniku niekorzystnych interakcji leków dochodzi do wystąpienia objawów niepożądanych, które w istotny sposób wpływają na stan zdrowia pacjenta. W tabeli 2 zebrano najczęściej spotykane w praktyce klinicznej interakcje, które powodują występowanie powikłań polekowych [3,4]

## Zastosowanie leków w błędnym wskazaniu jako przyczyna wystąpienia objawów niepożądanych

Jedną z przyczyn występowania polekowych objawów niepożądanych mogą być nieprawidłowe wskazania do zastosowania leku. Każdy lek posiada

indywidualny profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, który decyduje o możliwości zastosowania konkretnego leku w określonym wskazaniu. Niestety w praktyce spotyka się sytuacje, w których stosowany lek z uwagi na swoją charakterystykę nie ma możliwości osiągnięcia efektu terapeutycznego, co więcej może doprowadzać do pojawiania się działań niepożądanych [1,2,3,4,5]. W tabeli 3 zebrano występujące najczęściej w praktyce błędy prowadzące do występowania objawów niepożądanych.

Oczywiście przykładów nieprawidłowego zlecenia leków w poszczególnych wskazaniach jest znacznie więcej. Zawsze przed zleceniem farmakoterapii należy zastanowić się czy wybrane do terapii leki wykazują w danym wskazaniu optymalną skuteczność przy równocześnie optymalnym profilu terapeutycznym.

Tabela 3. Nieprawidłowe wskazania do stosowania leków jako przyczyna występowania objawów niepożądanych

Lek, grupa leków, nieprawidłowe wskazania do stosowania	Skutki nieprawidłowego zastosowania leku
<b>Paracetamol</b> - stosowany w bólu zapalnym oraz bólu trzewnym, w tym zespole bolesnego miesiączkowania	Paracetamol z uwagi na profil PK/PD nie jest skuteczny w leczeniu bólu zapalnego i trzewnego, stosowany w bólu trzewnym może prowadzić do wystąpienia hiperalgezji trzewno-trzewnej.
<b>Fentanyl</b> , stosowany w leczeniu bólu trzewnego i neuropatycznego	Fentanyl z uwagi na profil PK/PD nie jest zalecany w leczeniu bólu trzewnego i neuropatycznego, może prowadzić do indukowania sensytyzacji.
<b>Leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)</b>	Warto pamiętać, że serotonina na obwodzie wykazuje działanie pronocyceptywne, podobnie leki z grupy SSRI zastosowane w bólu neuropatycznym z uwagi na możliwość indukowania nocycepcji mogą prowadzić do zmiany fenotypu bólowego. Stosowanie SSRI jest także przeciwwskazane w leczeniu fibromialgii.
<b>Wankomycyna</b> w leczeniu infekcji skóry i tkanki podskórnej	Wankomycyna z uwagi na wielkość cząsteczki i hydrofilny charakter osiąga w skórze i tkance podskórnej tylko 30% stężenia, jakie występuje w surowicy u osób bez cukrzycy i tylko 10% w przypadku współistnienia cukrzycy, znaczne ryzyko nieskuteczności, możliwość indukowania presji selekcyjnej.
<b>Aksetyl cefuroksymu</b> w leczeniu zapalenia płuc	Aksetyl cefuroksymu z uwagi na brak stężenia terapeutycznego w kompartmencie płucnym nie może być stosowany w tym wskazaniu.
<b>Tygecyklina</b> w leczeniu bakteriemii	Z uwagi na profil PK/PD tygecykliny, antybiotyk jest nieskuteczny w leczeniu bakteriemii.
<b>Amoksylicyna z kwasem klawulanowym</b> stosowana w zakażeniach o etiologii pneumokokowej	Pneumokok nie wykazuje zdolności do wytwarzania beta-laktamazy, a zatem nie ma wskazań do stosowania kwasu klawulanowego, który nie przynosi korzyści, równocześnie zwiększa ryzyko indukowania hepatopatii.
<b>Stosowanie leków „Z”- zopiklon, zolpidem</b> u pacjentów w podeszłym wieku z towarzyszącym otępieniem	Znaczny wzrost ryzyka nasilenia jakościowych zaburzeń świadomości, a także wzrost ryzyka wystąpienia zachowań agresywnych
<b>Benzodiazepiny</b> stosowane jako jakościowych zaburzeniach świadomości innych niż delirium tremens, szczególnie u pacjentów z otępieniem	Nasilenie jakościowych zaburzeń świadomości, wzrost ryzyka neurotoksyczności.

<b>Bromek ipratropium</b> stosowany u pacjentów z kaszlem produktywnym	W przypadku kaszlu produktywnego stosowanie nebulizacji czy inhalacji z bromku ipratropium niekorzystnie modyfikuje wydzielinę, utrudnia jej ewakuację z drzewa oskrzelowego także poprzez upośledzenie funkcjonowania układu rzęskowego.
--	---

Tabela 4. Najczęściej stosowane w praktyce leki wbrew komunikatom bezpieczeństwa

Lek objęty komunikatem bezpieczeństwo	A tak to wygląda w praktyce
<b>Metoklopramid</b>	W praktyce nadal metoklopramid jest stosowany w leczeniu przewlekłym w dawkach dobowych przekraczających 30 mg leku na dobę; co więcej jest kojarzony z innymi lekami, które jako działanie niepożądane mogą indukować występowanie dyskinez.
<b>Diklofenak</b>	Stosowanie leku u pacjentów po ostrych zespołach naczyniowych oraz u pacjentów z niewydolnością serca NYHA>II
<b>Tolperyzon (Mydocalm, Tolperis)</b>	Pomimo braku wskazań lek nadal powszechnie stosowany w zespołach bólowych kręgosłupa, co stanowi przeciwwskazanie do jego podawania. Stosowany w opisanym wskazaniu może paradoksalnie prowadzić do nasilenia dolegliwości bólowych
<b>Hydroksyzyna</b>	Stosowanie u pacjentów w populacji senioralnej dawek dobowych leku powyżej 100 mg, w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym wpływie torsadogennym. Efekt antycholinergiczny u pacjentów w podeszłym wieku zwiększa ryzyko wystąpienia jakościowych zaburzeń świadomości.
<b>Citalopram, escitalopram</b>	Powszechnie nie jest prowadzone monitorowanie QTc w przypadku stosowania tych leków, także w przypadku ich skojarzenia z innymi, które także wykazują zdolność do wydłużania QTc co powoduje wzrost ryzyka torsadogenności.
<b>Fluorochinolony</b>	W praktyce przed włączeniem leków do terapii nie zwraca się uwagi na czynniki ryzyka związane z ryzykiem wystąpienia tendinopatii, kolagenotoksyczności jak i zastawkowych wad serca. Co więcej, jak wynika z praktyki jednocześnie stosowane z fluorochinolonami leki mogą w wyniku niekorzystnych interakcji potęgować ryzyko opisanych w komunikatach bezpieczeństwa powikłań

## Komunikaty bezpieczeństwa odnoszące się do produktów leczniczych, a praktyka ich stosowania; dlaczego także tutaj możliwa jest jatrogenizacja

Kolejnym elementem farmakoterapii jatrogenizacyjnej może być stosowanie leków we wskazaniach, które z uwagi na nowe dane o bezpieczeństwie stosowania leków nie mogą być akceptowane w terapii. Nowe dane dotyczące ograniczeń do stosowania niektórych leków są opisywane w komunikatach bezpieczeństwa, niestety jak wynika z praktyki komunikaty te są nagminnie lekceważone zarówno w stosunku do wskazań poszczególnych leków jak i konieczności monitorowania terapii z uwagi na ryzyko występowania powikłań [6].

W tabeli 4 zebrano te leki, które zostały objęte komunikatami bezpieczeństwa, które są w praktyce nagminnie lekceważone, co nierzadko wynika z braku wiedzy w tym temacie.

## Farmakoterapia jatrogenizacyjna u pacjentów z COVID-19

W grupie pacjentów leczonych z powodu COVID-19 także nierzadko zdarzają się zachowania terapeutyczne, które wprost mogą prowadzić do występowania objawów niepożądanych, w tym ciężkich. Nadal często w praktyce stosowane są połączenia leków mogące prowadzić wprost do hepatotoksyczności. Dotyczy to w szczególności *kojarzenia deksametazonu z paracetamolem oraz deksametazonu z klarytromycyną* [1,3,7,8].

Warto przypomnieć, że *chemioterapeutyki z grupy fluorochinolonów nie powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z COVID-19 i towarzyszącym zapaleniem płuc o etiologii bakteryjnej w sytuacji gdy u pacjenta dochodzi do spadku saturacji oraz narastania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)*.

Fluorochinolony mogą także wpływać na aktywność topoisomerazy mitochondrialnej, co może w konsekwencji prowadzić do kumulacji mleczanów i powikłań.

W skojarzeniu z deksametazonem zwiększa się znacząco ryzyko wystąpienia tendinopatii [7,8].

W leczeniu ciężkich zapaleń płuc w przebiegu COVID-19 *nie powinno podawać się dożylnych postaci amoksycyliny z klawulanianem*. Forma dożylna amoksycyliny z klawulanianem jest nadal jednym z najczęściej stosowanych antybiotyków w polskich szpitalach. Niestety najczęściej stosowaną w praktyce dawką jest dawka 1,2 g podawana w przedziałach dawkowania co 8 lub 12 godzin, co z uwagi na parametry PK/PD antybiotyku powoduje, że może dochodzić do szybkiego narastania oporności na aminopenicyliny.

Dodatkowo kwas klawulanowy, który jest wąsko spektralnym inhibitorem beta-laktamaz, co może w konsekwencji stosowania doprowadzać do indukowania szerokospektralnych beta-laktamaz (ESBL), które znacznie zawężają spektrum antybiotyków, które mogą zostać zastosowane u pacjentów hospitalizowanych. Najczęściej w praktyce klinicznej wytwarzanie ESBL jest szczególnie istotne w przypadku pałeczek Gram ujemnych Enterobacterales, które są narastającym problemem w zakresie zakażeń wywołanych szczepami wielolekoopornymi.

Z uwagi na aktualny stan wiedzy w *populacji pacjentów dorosłych z prawidłową funkcją nerek nie powinno się w ogóle zlecać dawki amoksycyliny z klawulanianem 1,2 g*.

Trudności w zakresie stosowania amoksycyliny z klawulanianem w formie dożylnej dotyczą czterech elementów:

1. znikomej liczby opublikowanych badań klinicznych, w porównaniu z dużą liczbą badań z użyciem formy doustnej;
2. farmakokinetyki antybiotyku po podaniu dożylnym amoksycyliny i kwas klawulanowy po podaniu dożylnym mają krótki okres połowicznej eliminacji -  $t_{1/2}$  wynosi 0,88 godz. dla amoksycyliny i 0,79 godz. dla kwasu klawulanowego, co oznacza, że dawkowanie 3 razy na dobę jest zbyt rzadkie, a proponowane 2 razy na dobę w większych dawkach jednorazowych nie powinno być stosowane z uwagi na fakt, że antybiotyk wykazuje korelację farmakokinetyczno-farmakodynamiczną o typie  $T > MIC$ , co oznacza w praktyce, że efekt bakterioobójczy jest skorelowany z czasem w którym stężenie antybiotyku w miejscu zakażenia przekracza wartość MIC. Z uwagi na profil farmakokinetyczny i przedział dawkowania, który jak już wspomniano wynosi 8 lub 12 godzin nie można nie zauważyć, że w większości przedziału dawkowania stężenie antybiotyku będzie subtera-

peutyczne, co na pewno nie będzie skorelowane ze skutecznością przeciwdrobnoustrojową, natomiast zwiększy znacznie prawdopodobieństwo indukowania oporności na antybiotyki beta-laktamowe. Próba zagęszczenia przedziału dawkowania do 6 godzin nie jest możliwa z uwagi na kumulacyjną dawkę kwasu klawulanowego, dla którego jednym z istotnych w klinice działań niepożądanych są reakcje hepatotoksyczne o różnorodnym mechanizmie powstawania oraz różnym obrazie klinicznym. Należy zauważyć, że amoksycyлина z klawulanianem po podaniu doustnym dłużej utrzymuje stężenia powyżej MIC (minimalnych stężeń hamujących) niż forma dożylna. Nie można także nie zwrócić uwagi na opisane hepatopatie po zastosowaniu kwasu klawulanowego do których dochodzi w 1,7 przypadkach na 10 000 kuracji, do uszkodzenia wątroby zdecydowanie częściej dochodzi u pacjentów powyżej 55 roku życia, w sytuacji gdy czas kuracji wynosi 14 dni lub dłużej, u osób z chorobą alkoholową, niedożywieniem oraz wcześniej występującymi w przeszłości hepatopatiami polekowymi. Uszkodzenie wątroby, co prawda, w zdecydowanej większości przypadków ma charakter odwracalny; objawy hepatopatii mogą pojawić się bezpośrednio po włączeniu leku jak i nawet po 3 – 4 tygodniach od momentu rozpoczęcia stosowania antybiotyku. Przybierają postać kliniczną uszkodzenia mięszu wątroby, żółtaczkę cholestatyczną lub postać mieszaną.

3. Przy dawce, która powinna być aktualnie rekomendowana czyli 2,2 g i.v. w odstępach 8 godzinnych; ekspozycja na kwas klawulanowy wynosi 600 mg na dobę; z kolei w przypadku podania doustnego 875/125 mg co 12 godzin oraz biodostępności klawulanianu na poziomie 60%, pacjent otrzymuje 150 mg kwasu klawulanowego na dobę czyli jest to 4 krotnie mniejsza dawka niż przy zastosowaniu dożylnym. Kwas klawulanowy wykazuje niekorzystny wpływ na komensalną florę bakteryjną przewodu pokarmowego, w skład której wchodzi pałeczki Gram ujemne *Enterobacterales* (głównie *E. coli*), beztlenowce i enterokoki. Mikrobiota przewodu pokarmowego jest barierą protegującą przed kolonizacją wielolekoopornymi bakteriami szpitalnymi, często wielolekoopornymi. Kwas klawulanowy w połączeniu z amoksycyliną poszerza spektrum działania przeciwbakteryjnego o florę beztlenową i wpływa niekorzystnie na mikrobiota, co zasadniczo zwiększa

ryzyko wystąpienia nadkażeń grzybiczych, oraz zwiększa ryzyko rozprzestrzeniania w środowisku szpitalnym wankomycynoopornych enterokoków (VRE), a także innych patogenów wielolekoopornych, w tym ESBL i CPE. Należy zaznaczyć, że aktualnie dostępne wyniki badań dla dożylniej postaci leku nie potwierdzają jego szerokiej skuteczności. Co więcej dożylna postać amoksyliny z klawulanianem nie może być szeroko rekomendowaną terapeutyczną nawet w dawce 3x2,2 g w ciężkich zakażeniach szpitalnych.

4. Ryzyko jatrogenizacji jest związane także ze stosowaniem leków przeciwkaszlowych u pacjenta z COVID-19. *Bezwzględnie przeciwwskazana jest w tej grupie pacjentów kodeina, która z uwagi na profil działań niepożądanych może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej, a ryzyko to jest szczególnie wysokie u pacjentów z obniżoną saturacją. Kolejnym nieprawidłowo stosowanym i prowadzącym wprost do powikłań lekiem stosowanym w objawowym leczeniu kaszlu jest prometazyna. Z uwagi na fakt, że jest to neuroleptyk brak jest wskazań do jego stosowania w leczeniu kaszlu, natomiast w rzeczywistości polskiego POZ jest to nadal powszechnie stosowany lek. Warto przypomnieć, że prometazyna może prowadzić do depresji ośrodka oddechowego; wywołuje jako działanie niepożądane bezdechy oraz niekorzystnie modyfikuje strukturę wydzieliny oskrzelowej oraz funkcje aparatu rzęskowego, co dyskwalifikuje lek w terapii kaszlu [1,3,4]. W leczeniu przeciwkaszlowym u pacjenta z COVID-19 można stosować dekstrometorfan, butamirat, lewodropropizynę.*

## Podsumowanie

Na podstawie opisanych przykładów można stwierdzić, że farmakoterapia jatrogenizacyjna jest problemem w polskiej farmakoterapii. Pojawiające się w jej konsekwencji powikłania mogą nie tylko zagrażać zdrowiu, ale także życiu leczonych pacjentów.

### Piśmiennictwo:

1. Schwinghammer TL, DiPiro JT, Ellingrod VL et al. Pharmacotherapy Handbook, McGraw Hill, 2021
2. Red. Wiela-Hojeńska A, Jazwińska -Tarnawska E. Niepożądane działania leków, MedPharm Polska, Wrocław 2019
3. Red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune Polska, 2020
4. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual, CRC Press, Boca Raton 2021
5. Ed. Ray SD. Side Effects of Drugs, Elsevier, Amsterdam 2019
6. [www.urpl.gov.pl/produktylecznicze/komunikatybezpieczenstwa](http://www.urpl.gov.pl/produktylecznicze/komunikatybezpieczenstwa)
7. Will Y, Shields JE, WallaceKB. Drug – induced Mitochondrial Toxicity in Geriatric Population. Biology 2019, 8,32
8. Reddy PV, El-Khateeb E, Jo H et al. Pharmacokinetics under the COVID-19 storm. Br J Clin Pharmacology 2021,1,1-29

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

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

*dr hab. Jarosław Woron  
UJ CM Kraków*



# Bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji

## Safety Of Drugs During Breastfeeding

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

**Słowa kluczowe:** karmienie piersią, laktacja, leki i laktacja, przenikanie leków do pokarmu kobiecego, Kategorie Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a, zasady stosowania leków w czasie laktacji

**Streszczenie**

Jak podają statystyki nawet 50-90% kobiet w okresie laktacji przyjmuje leki. Najczęściej są to: antybiotyki, leki przeciwbólowe, leki przeciwalergiczne, antykoncepcja, leki przeciwdepresyjne i inne. Większość substancji leczniczych zaliczanych do tych grup leków może być bezpiecznie stosowana w czasie laktacji.

Niestety wiele kobiet z obawy przed niekorzystnym wpływem leku na dziecko decyduje się na przedwczesne zakończenie laktacji, bowiem panuje przekonanie, że kobieta karmiąca piersią nie może stosować żadnych leków, a jeżeli musi powinna odstawić dziecko od piersi. A to jest nieprawda, bowiem tak naprawdę tylko niewielka ilość substancji leczniczych jest bezwzględnie przeciwwskazana w okresie laktacji, a większość leków może być bezpiecznie stosowana w czasie karmienia piersią - wtedy, kiedy jest to konieczne, po uprzedniej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub doradcą laktacyjnym, we właściwych, rekomendowanych dawkach, przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności oraz po kompleksowym przeanalizowaniu bezpieczeństwa stosowania leków w tym okresie w oparciu o aktualne źródła wiedzy i rekomendacje.

**Key words:** breastfeeding, lactation, drugs and breastfeeding, transfer of drugs into breast milk, dr. Hale's lactation risk categories, rules of using drugs during lactation

**Summary**

According to the statistics, even 50-95% of women during lactation take drugs. The most common are: antibiotics, painkillers, antiallergic drugs, contraception, antidepressants and others. Most of the medicinal substances belonging to these groups can be safely used during lactation.

Unfortunately, many women, fearing the adverse effects of the drug on their child, decide to terminate lactation prematurely. There is a belief that a breastfeeding woman cannot take any medications, and if she has to wean the child. And this is not true, because only a small amount of drugs is absolutely contraindicated during lactation, and most drugs can be safely used during breastfeeding - when necessary, after consultation with a doctor, pharmacist or lactation advisor, in the recommended doses, with appropriate precautions and after a comprehensive analysis of the safety of drug based on current sources of knowledge and recommendations.

## Wprowadzenie

Karmienie piersią jest najlepszym, najbardziej optymalnym i jednocześnie najtańszym sposobem żywienia noworodków, niemowląt i małych dzieci. Podstawową funkcją karmienia piersią jest oczywiście funkcja odżywcza. Mleko mamy zawiera wszystkie niezbędne dla rozwoju i wzrostu dziecka składniki odżywcze takie jak białka, węglowodany, tłuszcze, witaminy i składniki mineralne. Dzięki temu pokarm kobiecy jest idealną substancją odżywczą, która w pełni pokrywa zapotrzebowanie dziecka. Dodatkowo pokarm kobiecy zawiera liczne czynniki bioaktywne (Tabela 1), które wspierają prawidłowy rozwój fizyczny, emocjonalny i poznawczy dziecka, a dodatkowo chronią przed rozwojem wielu chorób lub zmniejszają ryzyko niebezpiecznych dla zdrowia i życia dziecka powikłań w przebiegu różnych schorzeń i chorób [1,2,3,4].

Tabela 1. Czynniki bioaktywne obecne w pokarmie kobiecym [1-4]

Czynniki bioaktywne obecne w pokarmie kobiecym	
<b>Czynniki przeciwbakteryjne</b>	immunoglobuliny, laktoferyna, lizozym, laktoperoksydaza, kazeina, mucyna, oligosacharydy, kwasy tłuszczowe, leukocyty, cytokiny, prebiotyki
<b>Czynniki odpowiedzialne za rozwój tolerancji</b>	cytokiny
<b>Czynniki stymulujące układ immunologiczny</b>	makrofagi, neutrofile, limfocyty, cytokiny, czynniki wzrostu, hormony, peptydy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, nukleotydy
<b>Czynniki przeciwzapalne</b>	cytokiny, czynniki adhezyjne, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, hormony, czynniki wzrostu, laktoferyna

Taki skład mleka kobiecego sprawia, że karmienie naturalne wpływa pozytywnie na wiele aspektów zdrowia dziecka, zarówno w czasie karmienia piersią, jak również w kontekście przyszłych lat jego życia. Ponadto karmienie piersią korzystnie oddziałuje na zdrowie kobiety, zarówno krótko- jak i długoterminowo oraz stanowi idealną profilaktykę zdrowotną całego społeczeństwa (Tabela 2). A co więcej karmienie naturalne jest ekonomiczne i ekologiczne [1,2,3,4,5,6].

Ze względu na wyjątkowy skład i charakter mleka kobiecego jak również ze względu na korzystne oddziaływanie karmienia naturalnego na zdrowie dziecka, mamy i całego społeczeństwa - wszystkie towarzystwa, instytucje i autorytety w dziedzinie zdrowia i żywienia dzieci określają karmienie piersią jako złoty standard żywienia dzieci i rekomendują wyłączne karmienie piersią do 6 m. ż. dziecka a następnie kon-

tynuowanie tego karmienia, przy równoczesnym rozszerzaniu diety dziecka, tak długo jak mama i dziecko sobie tego życzą [1-11].

Niestety jak wskazują statystyki, w Polsce (i nie tylko) zbyt mało dzieci karmionych jest w sposób naturalny. Szacuje się, że bezpośrednio po porodzie karmionych piersią jest aż 98% dzieci, ale już w 6 miesiącu życia, czyli w tym wieku, do którego zalecane jest wyłączne karmienie piersią, tylko 10% polskich dzieci jest tak karmionych [12-15]. Decyzja o zbyt szybkim odstawieniu dziecka od piersi często wynika z trudności i problemów, z którymi styka się mama karmiąca piersią. Nerozwiazanie tych problemów jest powodem zbyt szybkiego odstawienia dziecka od piersi. Jednym z takich powodów jest mniej lub bardziej poważna choroba kobiety oraz konieczność stosowania przez nią leków [1,4,7].

Tabela 2. Znaczenie karmienia piersią dla dziecka i dla mamy [1-7]

Znaczenie karmienia piersią dla dziecka i dla mamy		
	dla dziecka	dla mamy
<b>Korzyści krótkoterminowe</b>	<p><b>Karmienie piersią zmniejsza ryzyko występowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcji przewodu pokarmowego;</li> <li>• Biegunki;</li> <li>• Zapalenia dróg oddechowych;</li> <li>• Zapalenia ucha środkowego;</li> <li>• Bakteryjnego zapalenia opon; mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>• Martwiczego zapalenia jelita;</li> <li>• Zakażenia układu moczowego;</li> <li>• SIDS;</li> <li>• Sepsy;</li> <li>• AZS;</li> <li>• Zmniejsza umieralność z powodu infekcji układu oddechowego i przewodu pokarmowego.</li> </ul>	<p><b>Karmienie piersią</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejsza ryzyko występowania krwawień po porodzie;</li> <li>• zapewnia krótszy okres krwawień po porodzie;</li> <li>• przyspiesza obkurczanie się macicy;</li> <li>• sprzyja szybszemu powrotowi do figury sprzed ciąży;</li> <li>• powoduje zmniejszoną utratę krwi (brak miesiączek);</li> <li>• prowadzi do niepłodności laktacyjnej;</li> <li>• zmniejsza ryzyko depresji poporodowej.</li> </ul>
<b>Korzyści długoterminowe</b>	<p><b>Karmienie piersią zmniejsza ryzyko występowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwagi i otyłości;</li> <li>• Cukrzycy typu I i II;</li> <li>• Astmy;</li> <li>• AZS;</li> <li>• Białaczki limfatycznej i szpikowej;</li> <li>• Choroby Crohna;</li> <li>• Chłoniaka nieziarniczego;</li> <li>• Ziarnicy złośliwej;</li> <li>• ADHD;</li> <li>• Hipercholesterolemii;</li> <li>• Chorób alergicznych.</li> </ul>	<p><b>Karmienie piersią zmniejsza ryzyko występowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raka piersi;</li> <li>• raka sutka;</li> <li>• raka jajnika;</li> <li>• osteoporozy;</li> <li>• nadciśnienia;</li> <li>• cukrzycy;</li> <li>• hiperlipidemii.</li> </ul>

## Stosowanie leków w okresie karmienia piersią

Jak podają statystyki nawet 50-90% kobiet w okresie laktacji przyjmuje leki. Część z tych kobiet choruje na choroby przewlekłe (cukrzyca, nadciśnienie, astma, choroby psychiczne i inne) i musi stale przyjmować określone leki. Część z kobiet karmiących piersią stosuje leki doraźnie, wtedy, kiedy jest to konieczne np.: w przypadku infekcji, objawów alergii czy bólu. Do najczęściej stosowanych leków przez kobiety karmiące piersią zalicza się: antybiotyki, leki przeciwbólowe, leki przeciwalergiczne, antykoncepcję, leki przeciwdepresyjne i inne [16,17,18].

Większość substancji leczniczych zaliczanych do tych grup leków może być bezpiecznie stosowana w czasie laktacji. Niestety wiele kobiet z obawy przed niekorzystnym wpływem leku na dziecko decyduje się na przedwczesne zakończenie laktacji, bowiem panuje przekonanie, że kobieta karmiąca piersią nie może stosować żadnych leków, a jeżeli musi powinna odstawić dziecko od piersi. A to jest nieprawda, bowiem tak naprawdę tylko niewielka ilość substancji leczniczych jest bezwzględnie przeciwwskazana w okresie laktacji, a większość leków może być bezpiecznie stosowana w czasie karmienia piersią - wtedy, kiedy jest to konieczne, po uprzedniej konsultacji z lekarzem, farmaceutą lub doradcą laktacyjnym, we właściwych, rekomendowanych dawkach oraz przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności [1,4,7,19-23]

## Leki i laktacja

Rekomendowanie produktów leczniczych kobiecie karmiącej piersią oraz stosowanie przez nią leków niejednokrotnie jest kwestią trudną, kłopotliwą i skomplikowaną. Wiadomo przecież, że substancje lecznicze mogą przenikać do mleka mamy i wraz z pokarmem mogą dostawać się do organizmu dziecka. Tym samym pojawiać się może ryzyko niekorzystnego ich oddziaływania na organizm dziecka. W związku z tym, w przypadku farmakoterapii kobiety karmiącej piersią pojawia się wiele kwestii, które należy przeanalizować tak, aby wybrać najbardziej skuteczne dla matki leki, które jednocześnie będą bezpieczne dla dziecka karmionego piersią.

Aby w pełni określić bezpieczeństwo stosowania danego leku/substancji leczniczej w czasie laktacji należy przeanalizować różne kwestie:

- sytuację kobiety;
- wpływ leku/substancji leczniczej na proces

laktacji;

- fakt i stopień przenikania substancji leczniczej do pokarmu;
- oddziaływanie substancji leczniczej na organizm dziecka.

Dopiero analiza tych wszystkich kwestii pozwala na określenie czy dana substancja lecznicza może być bezpiecznie stosowana w okresie karmienia piersią.

## Leki i laktacja – sytuacja kobiety

Określając bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji należy bezwzględnie określić i przeanalizować sytuację zdrowotną kobiety oraz jej oczekiwania co do chęci i możliwości kontynuowania laktacji. Niektóre sytuacje zdrowotne kobiety mogą wymagać przyjmowania leków w sposób ciągły. Wówczas należy nie tylko wybrać określony lek bądź leki, które mogą być wtedy bezpiecznie stosowane ale także należy rozmawiać z pacjentką o wszelkich jej wątpliwościach związanych z farmakoterapią. Wiele kobiet boi się niekorzystnego oddziaływania leków na zdrowie dziecka i często zbyt pochopnie rezygnuje z karmienia piersią. A przecież wiadomo, że karmienie piersią jest najlepszym sposobem żywienia dzieci i nie warto zbyt pochopnie z tego rezygnować. W takiej sytuacji bardzo pomocna może być rozmowa pacjentki z lekarzem, farmaceutą lub doradcą laktacyjnym, który bardzo dokładnie, rzetelnie i merytorycznie, w oparciu o aktualną wiedzę medyczną, wyjaśni wszelkie kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania danego leku lub leków w okresie laktacji oraz odpowie na wszystkie pytania i wątpliwości mamy.

Podobnie sytuacja wygląda w kwestii doraźnego stosowania leków w czasie laktacji. Tutaj istotne jest nie tylko zarekomendowanie jakiegoś, określonego leku, dopasowanego do sytuacji klinicznej kobiety ale także konieczna jest rozmowa medyka z pacjentką i wyjaśnienie jej, że dany lek, przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności będzie skuteczny dla niej a dla jej dziecka bezpieczny [16].

## Leki i laktacja – wpływ leku/substancji leczniczej na proces laktacji

Substancje lecznicze ze względu na swoje charakterystyczne mechanizmy działania mogą (ale nie muszą) wpływać na proces laktacji czyli na laktogenezę. Większość związków nie wpływa na proces laktacji, ale są substancje, które pobudzają lub hamują produkcję mleka.

**Do substancji leczniczych hamujących laktację zalicza się między innymi:**

diuretyki pętlowe (*furosemid*),  
 diuretyki tiazydowe (*chlortalidon*),  
 estrogeny,  
 androgeny,  
 barbiturany,  
 agonistów dopaminy z grupy pochodnych ergotaminy (*bromokryptyna, kabergolina, lizuryd, metylergotamina, pergolid, chinagolid*),  
*pseudoefedrynę*,  
*amantadynę*,  
*apomorfinę*,  
*klonidynę*,  
*lewodopę*.

**Do substancji pobudzających laktację, zalicza się między innymi:**

*metoklopramid*,  
*domperidon*,  
*fenotiazynę*,  
*chlorpromazynę*,  
*haloperidol*,  
*sulpiryd*,  
*risperidon*,  
*amitryptylinę*,  
*imipraminę*,  
*α-metyldopę*,  
*oksytocynę*,  
*rezerpinę*.

Określając bezpieczeństwo stosowania leku w czasie karmienia piersią, kwestia oddziaływania substancji leczniczej na proces laktacji, powinna być bezwzględnie przeanalizowana. Co więcej należy o tym poinformować pacjentkę. W szczególności, jeżeli ma ona przyjmować leki hamujące laktację, to należy ją o tym uprzedzić, zasugerować zmianę leku, a jeżeli to jest niemożliwe zalecić częstsze przystawianie dziecka do piersi oraz konsultację z certyfikowanym doradcą laktacyjnym [1,4,7,19-22].

**Leki i laktacja – fakt i stopień przenikania leku/substancji leczniczej do mleka**

Kwestią niezwykle istotną w kontekście określania bezpieczeństwa stosowania leków w okresie karmienia piersią jest fakt przenikania substancji leczniczych do mleka mamy. Często kwestia ta stanowi główny, a wręcz jedyny argument nakazujący zakończenie

laktacji lub wstrzymanie się z farmakoterapią. Owszem, większość substancji leczniczych w mniejszym lub w większym stopniu przenika do mleka mamy i w ten sposób może dostawać się do organizmu dziecka. Ale warto zaznaczyć i pamiętać, że sam fakt przenikania związku do mleka mamy nie określa jego wpływu na zdrowie dziecka karmionego piersią i tym samym nie determinuje w pełni bezpieczeństwa jego stosowania przez mamę karmiącą piersią. Wskazuje jedynie na ewentualne ryzyko spożycia tej substancji leczniczej przez dziecko.

Dlatego też analizując bezpieczeństwo stosowania leku w czasie laktacji, należy uwzględnić to co się dzieje z substancją leczniczą po jej przyjęciu przez mamę karmiącą piersią, jaką drogę pokonuje i jakie bariery napotyka zanim znajdzie sposobność przedostania się związku do pokarmu, następnie jak i w jakim stopniu substancja przenika do mleka oraz co się z nią dzieje w organizmie dziecka i w końcu jak może ona oddziaływać na zdrowie dziecka karmionego piersią [1,4,7,19-22,24-27].

**Przenikanie związków do pokarmu kobiecego**

Najczęściej substancje lecznicze przenikają do pokarmu kobiecego w wyniku dyfuzji prostej. Proces ten odbywa się zgodnie z gradientem stężeń, samoistnie i bez nakładu energii. Najłatwiej przenikają substancje lipofilne, które rozpuszczają się w lipidach błon. Natomiast substancje hydrofilne przenikają przez wypełnione wodą przestrzenie pomiędzy komórkami wydzielniczymi. Przestrzenie te są szerokie bezpośrednio po porodzie. Po około czternastu dniach po porodzie, w wyniku spadku stężenia progesteronu, następuje zamykanie tych przestrzeni. I wtedy przechodzenie związków hydrofilnych do pokarmu jest utrudnione. Substancje lecznicze mogą przenikać do mleka także w wyniku transportu aktywnego, dyfuzji uproszczonej i pinocytozy [1,4,7,19-22,24-27].

**Czynniki wpływające na stopień przenikania substancji do mleka mamy**

Substancje lecznicze mogą przenikać do mleka mamy tylko wtedy, kiedy znajdują się we krwi kobiety. A stężenie związku w osoczu jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na stopień jego przenikania do pokarmu kobiecego. W związku z tym należy wybierać takie drogi podania leku, które utrudniają przechodzenie substancji leczniczej z miejsca podania do krążenia ogólnego mamy. Czyli *u mam karmiących*

*piersią najlepiej stosować leki podawane miejscowo.* Niestety nie zawsze istnieje możliwość podania leku miejscowo, wtedy najczęściej wybiera się podanie doustne. W tym kontekście warto zatrzymać się przy dostępności biologicznej. *Dostępność biologiczna* to ułamek dawki leku, który dociera do krążenia ogólnego z miejsca podania. Im mniejsza dostępność biologiczna substancji leczniczej tym mniejsza jej ilość w krążeniu ogólnym mamy i tym mniejsze prawdopodobieństwo przenikania związku do pokarmu.

Kolejnym parametrem, ważnym w przypadku określania bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji, jest *czas, w jakim substancja lecznicza osiąga stężenie maksymalne w organizmie mamy.* Przyjmuje się, że najwięcej substancji leczniczej przenika do pokarmu kobiecego wtedy, kiedy we krwi kobiety jest jego najwięcej. Dlatego też przez ten czas najlepiej wstrzymać się z przystawianiem dziecka do piersi.

Kolejny parametr, istotny w kontekście określania bezpieczeństwa stosowania leków w czasie karmienia piersią to *stopień wiązania się substancji leczniczej z białkami krwi mamy.* Im większy stopień wiązania się substancji z białkami osocza, tym mniejsza zdolność substancji leczniczej do przenikania do tkanek i narządów oraz do mleka mamy.

Bardzo ważną kwestią, w kontekście analizowania bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji jest *metabolizm substancji leczniczej.* Należy pamiętać, że nie tylko właściwe substancje lecznicze mogą przenikać do mleka mamy, ale również ich metabolity. Przykładem może być kwas acetylosalicylowy, który sam w sobie nie przenika do mleka mamy, niemniej jednak w organizmie kobiety ulega szybkiej hydrolizie do kwasu salicylowego, który może przenikać do mleka mamy. Innym przykładem może być przeciwhistaminowa loratadyna, która przenika do mleka kobiecego. Ale należy pamiętać, że w organizmie loratadyna ulega metabolizmowi do desloratadyny, która również może przenikać do pokarmu kobiecego. Istotną kwestią w przypadku stosowania leków przez mamę karmiącą jest *czas, jaki upływa od momentu przyjęcia przez nią leku do całkowitego jego wyeliminowania z organizmu.* O tym informuje *biologiczny okres półtrwania.*

Przyjmuje się, że pięć biologicznych okresów półtrwania pozwala na wyeliminowanie leku z ustroju po podaniu jednorazowym.

Inną cechą substancji leczniczej, warunkującą jej przechodzenie do mleka matki, jest jej *lipofilność.* Mleko kobiece jest bogate w tłuszcze. W związku z tym wiązki lipofilne łatwiej i w większym stopniu

niż wiązki hydrofilne przenikają do mleka matki, ponadto charakteryzują się one zwiększoną tendencją do kumulacji w pokarmie.

To, że substancja nie rozpuszcza się w tłuszczach nie oznacza, że nie może ona przejść do mleka - również wiązki hydrofilne mogą przenikać do mleka kobiecego wtedy, gdy mają niską masę cząsteczkową. Przedostają się one wówczas bezpośrednio poprzez przestrzeń pomiędzy komórkami. Dodatkowo istotny jest także fakt stopnia zjonizowania substancji leczniczej. Bowiemy tylko niezjonizowane substancje mogą rozpuszczać się w lipidach błon komórkowych i przenikać do pokarmu kobiecego.

Podsumowując, do mleka mamy słabiej przenikają substancje lecznicze, które:

- osiągają niskie stężenie we krwi mamy;
- w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza;
- mają dużą masę cząsteczkową;
- są hydrofilne;
- zjonizowane [1,4,7,19-22,24-27].

#### **Parametry określające stopień przenikania substancji do pokarmu kobiecego**

Dokładna interpretacja wszystkich czynników wymienionych w poprzednim punkcie jest trudna i czasochłonna, dlatego też opracowano parametry, wskazujące na zwiększone lub zmniejszone przenikanie związków do pokarmu kobiecego. Do tych parametrów zalicza się iloraz mleko/osocze oraz RID:

- *Iloraz mleko/osocze to stosunek stężenia wolnej frakcji substancji leczniczej w mleku do jej stężenia we krwi mamy.* Wskaźnik ten pozwala na oszacowanie tendencji do przenikania substancji do mleka. Uznaje się, że substancje lecznicze o ilorazie większym niż 1 wykazują zwiększoną tendencję do przenikania do pokarmu i osiągania tam większych niż we krwi mamy stężeń. Z kolei iloraz mniejszy niż 1 wskazuje, że substancja lecznicza w niewielkim stopniu przenika do mleka mamy. Niestety iloraz ten nie wskazuje na dokładną ilość substancji, jaka może przedostawać się do pokarmu kobiecego.
- *RID (Relative Infant Dose) to wartość wyrażana w procentach i jest to ilość związku, jaką otrzymuje dziecko z mlekiem, w przeliczeniu na dawkę leku, jaką przyjmuje mama w przeliczeniu na kilogram masy ciała.* Uznaje się, że lek jest bezpieczny, jeżeli wartość ta jest mniejsza niż 10%. Im mniejsza wartość RID - tym lepiej [1,4,7,19-22,24-27].

Przykłady substancji leczniczych wraz z charakterystycznymi dla nich wybranymi parametrami farmakokinetycznymi przedstawiono w tabeli 3 [4,19,29,30].

### **Stopień przenikania substancji do pokarmu kobięcego to nie wszystko**

Substancje lecznicze w mniejszym lub w większym stopniu, zależnym od wielu czynników, przenikają do mleka mamy. Niemniej jednak sam fakt przechodze-

nia ich do mleka nie informuje, jak mogą one oddziaływać na zdrowie dziecka. Jedynie wskazuje na prawdopodobieństwo spożycia danej substancji leczniczej wraz z mlekiem przez dziecko. Dlatego też w kontekście bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji nie wystarczy zatrzymać się tylko i wyłącznie na zdolności substancji do przenikania do pokarmu, ale należy określić, co się dzieje z substancją leczniczą w organizmie dziecka i jak ona może wpływać na jego zdrowie [1,4,7,19-22,24-27].

Tabela 3. Wybrane parametry farmakokinetyczne wybranych substancji leczniczych [4,19,29,30]

Wybrane parametry farmakokinetyczne wybranych substancji leczniczych					
nazwa substancji leczniczej	Stopień wiązania się z białkami osocza (%)	Cmax/Tmax (h)	Biologiczny okres półtrwania (h)	Iloraz mleko/osocze	Relative Infant Dose RID (%)
Acetylocysteina	83	0,5-1	2-6	bd	bd
Acyklowir	9-33	1,5-2	2,4	0,6-4,1	1,09-1,53
Albendazol	70	2-5	8-12	0,6	0,08-0,82
Ambroksol	90	0,5-3	7-12	bd	bd
Amoksycyлина	18	1,5	1,7	0,014-0,043	1
Azytromycyna	7-51	3-4	48-68	bd	4-5,9
Benzydamina	20	bd	13	bd	bd
Bisakodyl	bd	4-10	16,5	bd	0
Bromheksyna	95-99	1	12-15	bd	bd
Cefadroksyl	20	1-1,5	1-2	0,009-0,085	0,8-1,3
Cetyryzyna	93	1	8	bd	bd
Ciprofloksacyna	40	0,5-2,3	4,1	>1	0,44-6,34
Dekstrometorfan	60-70	1-2	3-6	bd	bd
Escitalopram	56	5	27-32	2,2	5,2-7,9
Feksofenatydyna	60-70	2,6	14,4	0,21	0,5-0,7
Flurbiprofen	99	1,5	3,8-5,7	0,008-0,013	0,7-1,4
Ibuprofen	90-99	1-3	2-2,5	0,01	0,20
Ketoprofen	99	2-4	1,5-2,4	bd	bd
Klarytromycyna	40-70	1,7	5-7	>1	2,10
Klemastyna	95	2,5	10-12	0,25-0,5	5,20
Klindamycyna	94	0,75-1	2,4	0,47	0,9-1,8
Kodeina	7	0,5-1	2,9	1,3-2,5	0,6-8,1
Kwas acetylosalicylowy	88-93	1-2	3-10	0,03-0,08	2,5-10,8
Lewodropropizyna	11-14	0,4-0,9	1-2	bd	bd
Lewotyroksyna	99	2-4	148	bd	0,01

Loperamid	0,30	4-5	10,8	0,5-0,36	0,03
Loratadyna	97	1,3	8,4	1,2	0,77-1,19
Metamizol	60	1	6-13	1,16	5,88-14,7
Metformina	50-60	2,75	6,2	0,35-0,63	0,3-0,7
Paracetamol	10	2	3	1,9	1-4
Pseudoefedryna	90	1-3	9-16	2,6-3,3	4,7
Sertralina	98	7-8	26	0,89	0,4-2,2
Sumatryptan	14-21	2-2,5	2-3	4,9	3,5
Tiamazol	0	1	6-13	1,16	5,88-14,7

bd - brak danych

### Leki i laktacja – oddziaływanie leku/substancji leczniczej na organizm dziecka

Podczas określania bezpieczeństwa stosowania leku w czasie laktacji niezwykle ważne jest uwzględnienie i przeanalizowanie wpływu substancji leczniczej na organizm dziecka. Tutaj przede wszystkim należy przeanalizować stan zdrowia dziecka, w tym: jego wiek, masę ciała, stan zdrowia, przyjmowane leki, częstotliwość karmień i ilość mleka, którą dziecko wypija. Najbardziej istotną kwestią jest wiek i dojrzałość dziecka, ponieważ zdolność do wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu, a następnie wydalania substancji leczniczej w organizmie dziecka zależy od dojrzałości jego organizmu.

Ponadto należy zastanowić się, czy dana substancja lecznicza wchłonie się z przewodu pokarmowego dziecka. Niektóre związki charakteryzują się niską biodostępnością po podaniu doustnym, więc nawet, jeżeli znajdują się w mleku mamy, to jest mało prawdopodobne, aby wchłonęły się z przewodu pokarmowego dziecka w ilościach, które mogłyby wywoływać działania niepożądane.

Oprócz tego jak substancja zachowuje się w organizmie dziecka w kontekście farmakokinetycznym bardzo ważne jest jej działanie farmakodynamiczne. Przyjmuje się, że większość substancji leczniczych, przenikających do mleka i spożywanych przez dziecko dostaje się do organizmu w ilości ok. 3% dawki terapeutycznej dziecka w przeliczeniu na kg masy jego ciała. W związku z tym efekt toksyczny jest mało prawdopodobny. Niemniej jednak należy pamiętać, że niektóre leki/substancje lecznicze przyjmowane przez kobiety karmiące piersią mogą wywoływać działania niepożądane ze strony dziecka. I mogą to być działania niepożądane o charakterze łagodnym i przemijającym po odstawieniu leku np.:

- ze strony przewodu pokarmowego dziecka: luźne stolce, biegunka, wymioty, nudności (antybiotyki)
- uspokojenie (leki przeciwbólowe, uspokajające, antydepresyjne, przeciwpadaczkowe)
- niepokój, drażliwość, nadpobudliwość (leki przeciwhistaminowe)

Czasem jednak, niektóre leki mogą powodować poważne działania niepożądane np.:

- senność, drażliwość, niepokój, niechęć do jedzenia, drętwienie szyi, drgawki (klemastyna)
- bezdech (kodeina)
- leukopenia, uszkodzenie szpiku kostnego (cyklofosamid)
- uspokojenie, zatrzymanie oddechu, zaburzenia ssania, hipotonia mięśni (doksepina)
- niedoczynność tarczycy (amiodaron) [1,4,7,19-22,24-27].

### Stosowanie leków w czasie laktacji – źródła wiedzy

Interpretacja właściwości leków, czynników i parametrów, wpływających na przenikanie leku do mleka mamy wraz z określeniem i oceną potencjalnego i ewentualnego wpływu leku na organizm karmionego piersią dziecka jest bardzo trudna. Ponadto ilość publikacji i doniesień naukowych, dotyczących leków, ich mechanizmów działania, potencjalnych skutków ubocznych i działań niepożądanych a także ewentualnego ich wpływu na proces laktacji i ich oddziaływanie na zdrowie dziecka karmionego piersią 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 opracowano różne zestawienia leków, które w sposób łatwy

i przejrzysty wskazują na bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji. Dodatkowo dostępne są różne klasyfikacje, rekomendacje, portale, aplikacje i opracowania które ułatwiają określanie bezpieczeństwa stosowania leków przez kobiety karmiące piersią.

### Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL)

Podstawowym dokumentem, który zawiera informacje o bezpieczeństwie stosowania danego leku w czasie laktacji jest Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), dostępna na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych i w Rejestrze Produktów Leczniczych.

W ChPL, w punkcie 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację), podmiot odpowiedzialny ma obowiązek podania informacji o wpływie danego leku na laktację. Informacje te powinny zostać opisane wg określonych wytycznych i najnowszych zasad opisywania bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży i laktacji - *Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)* [28]. W szczególności powinny znaleźć się tam informacje na temat:

- przenikania danej substancji leczniczej do mleka kobiecego;
- wpływu leku na zdrowie dziecka karmionego piersią;
- wpływu leku na proces laktacji;
- klinicznych wskazówek dotyczących postępowania, sposobu dawkowania i synchronizacji przyjmowania leku z przystawianiem dziecka do piersi.

Ponadto, w ChPL, w punkcie 5.2 (właściwości farmakokinetyczne) znajdują się najważniejsze dane farmakokinetyczne danego leku, których analiza może być przydatna w określaniu bezpieczeństwa stosowania leku w czasie laktacji.

Niestety informacje, jakie podawane są w Charakterystykach Produktów Leczniczych często są niewystarczające i wtedy należy skorzystać z innych, dodatkowych źródeł.

### Źródła wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowanie leków w czasie laktacji

Ulotki i Charakterystyki Produktów Leczniczych nie są jedynymi źródłami wiedzy dotyczącymi stosowania leków w czasie laktacji. Aby w pełni określić bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie karmienia piersią można a nawet należy skorzystać z różnych klasyfikacji, stron internetowych, portali i aplikacji

jak również z baz naukowych, aktualnych publikacji i doniesień naukowych.

### Kategorie Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a

Najbardziej znaną i powszechnie stosowaną klasyfikacją leków w czasie laktacji jest klasyfikacja dr. Hale'a określana mianem Kategorii Ryzyka Laktacyjnego (Tabela 4). Wg tej klasyfikacji substancje lecznicze zaliczane są do jednej z pięciu kategorii. I tak:

- kategoria L1 to leki najbezpieczniejsze,
- L2 - bezpieczne,
- L3 – prawdopodobnie bezpieczne,
- L4 - potencjalnie niebezpieczne i
- L5 – niebezpieczne.

Kategorie Ryzyka Laktacyjnego wraz z przynależnością do nich substancji leczniczych są stale aktualizowane, na podstawie aktualnych doniesień naukowych i publikowane co 2 lata w Leksykonie „Hale's Medications and Mothers' Milk” jak również na portalu i w aplikacji HalesMed.com. Tam też podane są obszernie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji, ich przenikania do pokarmu kobiecego, oddziaływania na dziecko karmione piersią i na proces laktacji wraz z najważniejszymi i istotnymi, z punktu widzenia farmakoterapii w okresie laktacji, parametrami farmakokinetycznymi [19,29].

### Klasyfikacja WHO

W 2002 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała dokument „*Breastfeeding and maternal medication – recommendations for drugs in the Eleventh WHO model list of essential Drugs*”. W tym dokumencie WHO sklasyfikowała substancje lecznicze do pięciu kategorii:

- *Substancje lecznicze kompatybilne z karmieniem piersią.* Do tej grupy leków/substancji leczniczych WHO zalicza związki, dla których nie są znane przeciwwskazania do ich stosowania w okresie laktacji. Są to substancje lecznicze uznawane za bezpieczne do stosowania przez kobietę w okresie laktacji. Są to np.: *acyklowir, albendazol, amoksycylina, flukonazol, ibuprofen, lewonorgestrol, lewotyroksyna, paracetamol, propylotiouracyl, pyrantel*
- *Substancje lecznicze kompatybilne z karmieniem piersią, podczas stosowania których konieczne jest monitorowanie stanu dziecka.* Do tej grupy leków/substancji leczniczych WHO zalicza związki, dla których możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Niemniej jednak te działania niepożądane



Tabela 4. Kategorie Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [19]

Kategorie Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a				
Kategoria	Krótki opis kategorii	Charakterystyka kategorii	Przykłady substancji leczniczych zaliczanych do danej kategorii	Uwagi
L1	Leki najbezpieczniejsze w czasie karmienia piersią, zgodne z karmieniem piersią	<p>Do kategorii L1 zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>substancje lecznicze, które były przyjmowane podczas laktacji przez dużą liczbę matek i nie zaobserwowano żadnego negatywnego ich wpływu na karmione piersią dzieci</li> <li>substancje lecznicze, dla których przeprowadzono badania kontrolowane wśród matek karmiących piersią, i dla których te badania wykazały brak ryzyka wpływu na zdrowie dziecka ani odległego działania szkodliwego</li> <li>substancje lecznicze, niedostępne drogą doustną dla dziecka</li> </ul>	albuterol, amoksycylina, amoksycylina+kw. klawulanowy, ampicilina, biotyna, budezonid, cefadroksyl, cefaklor, cefazolina, ceftriakson, cimetydyna, daptomycyna, domperidon, famotydyna, ibuprofen, insulina, klarytromycyna, kw. foliowy, kw. pantotenowy, lewotyrosyna, loratadyna, metformina, mupirocyna, naltrekson, nystatyna, pantoprazol, paracetamol, triprolidyna, wankomycyna, wit. b12, wit. b1, wit. c, wit. d	
L2	Leki bezpieczne w czasie karmienia piersią, prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią	<p>Do kategorii L2 zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>substancje lecznicze, które były stosowane u ograniczonej liczby matek i które na wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci</li> <li>substancje lecznicze, dla których istnienie ryzyka szkodliwego wpływu na karmione piersią dziecko jest mało prawdopodobne</li> </ul>	acetazolamid, acyklowir, adenozyzna, albendazol, alfentanył, allopurinol, amikacyna, amitryptylina, amoksapina, azytromycyna, aztreonam, bacytracyna, baklofen, beklometazon, benazepril, benzokaina, bisakodyl, buprenorfina, captopril, cefepim, cefiksym, cefotaksym, ceftibuten, cefuroksym, celekoksyl, cetyryzyna, chlorochina, cholestyramina, citalopram, desipramina, desloratadyna, difenhydramina, digoksyna, diklofenak, dobutamina, enalapril, enoksyparyna, epinefryna, feksofenadyna, flukonazol, fluoksetyna, fluwoksamina, flurbiprofen, gabapentyna, gentamycyna, heparyna, hydralazyna, hydrochlorotiazyd, hydrokortyzon (zew.), hydroksyzyna, imipramina, karbamazepina, ketokonazol, ketorolak, ketoprofen (wg wydania z 2012 roku), klindamycyna, klomipramina, klotrimazol, kofeina, kw. acetylosalicylowy, labetalol, lansoprazol, lewetiracetam, lewocetyryzyna, lewofloksacyna, lido-kaina, loperamid, metimazol, metoklopramid, metoprolol, metyldopa, metylnprednizolon, metronidazol, mikonazol, ofloksacyna, olanzapina, omeprazol, piroxicam, prednizon, prednizolon, probenecid, propafenon, propofol, propranolol, propylotiouracyl, risperidon, sertralina, spironolakton, terbinafina, terbutalina, timolol, tobramycyna, trimetoprim, walacyklowir, warfarin, werapamil, wit. e, zaleplon	

<p><b>L3</b></p>	<p>Leki prawdopodobnie bezpieczne w okresie karmienia piersią, prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią</p>	<p>Do kategorii L3 zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• substancje lecznicze, dla których nie istnieją kontrolowane badania na grupie kobiet karmiących piersią, ale ryzyko niepożądanego działania leku u karmionego piersią dziecka jest możliwe</li> <li>• substancje lecznicze, dla których badania wykazały tylko minimalny niezagrażający efekt niepożądany</li> <li>• nowe substancje lecznicze, które nie mają przeprowadzonych odpowiednich badań</li> </ul>	<p>acebutolol, almotriptan, amantadyna, amilorid, amlodypina, amfoterycyna b, aripiprazol, artykaina, asenapina, atorwastatyna, atropina, azatiopryna, azelastyna, betaksolol, betametazon, bimatoprost, bisoprolol, bromfeniramine, bupropion, buspiron, butokonazol, chlorek benzalkoniowy, chlordiazepoksyd, chlorotiazyd, chlorfeniramina, chlorpromazyna, ciprofloksacyna, cyklezonid, cynarazyna, deksametazon, dekslanzoprazol, dekstrometorfan, diazepam, dokozaol, doksycyklina, domperidon, dorzolamid, epinefryna, erytromycyna, estazolam, etambutol, etodolak, fenofibrat, flufenazyna, fluwastatyna, formeterol, furosemid, gancyklowir, gwajafenazyna, haloperidol, hydrokoryzon (doust.), indapamid, indometacyna, izoniazyd, itrakonazol, kabergolina, karwedilol, ketamina, ketotifen, klobetazol, klonazepam, klonidyna, kłopidogrel, klozapina, kolchicyna, kw. hialuronowy, kw. salicylowy (zew), linezolid, lorazepam, losartan, lowastatyna, mannitol, mebendazol, meloksikam, memantyna, mentol, mercaptopuryna, mesalamina, minoksydyl, modafinil, mometason, montelukast sodu, morfina, n-acetylocysteina, nabumeton, nafazolina, nalokson, naproksen naratriptan, neomycyna, oksykodon, oksymetazolina, oksymorfon, parekoksib, perfenazyna, pilokarpina, pindolol, pioglitazon, podofiloks, prawastatyna, prazosyna, prokainamid, prokaina, prometazyna, pseudoefedryna, remifentanyl, salicylamid, sildenafil, simetikon, simwastatyna, skopolamina, strepteomycyna, sulfametoksazol, sulfasalazyna, sulpiryd, sumatriptan, tadalafil, temazepan, tetracyklina teofilyna, tiabendazol, tiopental, tolbutamid, topiramet, wigabatryna, wit a, zolmitriptan, zolpidem</p>	<p>Leki należące do kategorii L3 powinny być stosowane tylko wtedy, gdy korzystny efekt u matki przewyższa ryzyko u dziecka.</p>
------------------	---	---	--	--

L4	Leki potencjalnie niebezpieczne w okresie karmienia piersią	<p>Do kategorii L4 zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>substancje lecznicze, dla których istnieją dowody szkodliwego wpływu na karmione piersią dziecko</li> <li>substancje lecznicze, dla których istnieją dowody niekorzystnego wpływu na proces laktacji</li> </ul> <p>Jednak, korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowane mimo ryzyka dla dziecka.</p>	bleomycyna, chloramfenikol, chlorheksydyna, chlortalidon, cykloeryna, dapson, felbamat, fenobarbital, flunaryzyna, flunitrazepam, fluoro-uracil, flurazepam, flutamid, klemastyna, kodeina, kw. walproinowy, megestrol, metamizol, ribawiryna, ropinirol, sotalol, telmisartan, tiklopidyna, tramadol, zonisamid	Leki należące do tej kategorii mogą być stosowane, jeżeli lek jest niezbędny dla ratowania życia matki i/lub inny, bezpieczniejszy lek nie może być stosowany lub jest nieskuteczny.
L5	Leki niebezpieczne w czasie karmienia piersią	<p>Do kategorii L5 zaliczane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>substancje lecznicze, dla których badania na grupie matek karmiących piersią wykazały istotne i udokumentowane ryzyko niekorzystnego, szkodliwego wpływu na zdrowie dziecka karmionego piersią</li> <li>substancje lecznicze szkodliwe dla dziecka</li> </ul>	abakawir, acytrytyna, amiodaron, anastrozol, bromokryptyna, busulfan, kapecytabina, karboplatyna, chloram-bucil, cisplatin, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, danazol, docetaksel, doksepina, doksorubicyna, efawirenz, epirubicina, erlotynib, etopozyd, etrawiryna, ewerolimus, eksemestan, fingolimod, indynawir, isotretynoina, leflunomid, letrozol, mitomycyna, mitoksantron, newirapina, oksaliplatyna, paklitaksel, pazopanib, raltegrawir, ritonawir, sakwinawir, tamoxifen, temozolomid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, zidowudyna	Ryzyko dla dziecka, wynikające ze stosowania przez matkę leków z kategorii L5 w czasie karmienia piersią, przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia, dlatego też leki z kategorii L5 są przeciwwskazane u kobiet karmiących.

nie zostały dotychczas zaobserwowane/zgłoszone lub występowały sporadycznie i miały łagodny przebieg. Jeżeli pacjentka stosuje substancje lecznicze zaliczane do tej grupy, powinna ona zostać poinformowana o możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dziecka i o konieczności monitorowania stanu dziecka. W przypadku zaobserwowania niepokojących objawów u dziecka, konieczne jest czasowe odstawienie dziecka od piersi lub zmiana leczenia na inny – bezpieczniejszy lek. Do tej grupy zaliczane są np. *atropina, fenytoina, karbamazepina, kodeina, kwas acetylosalicylowy, kwas walproinowy, morfina, nitrofurantoina, propranolol, streptomycyna*

- *Substancje lecznicze, których należy unikać, jeśli jest to możliwe a jeżeli nie - to konieczne jest monitorowanie stanu dziecka.* Do tej grupy leków/substancji leczniczych WHO zalicza związki, dla których zgłoszono wystąpienie pewnych działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Te substancje lecznicze mogą być stosowane przez mamę karmiącą, jeżeli jest to naprawdę konieczne,

a innej, bezpieczniejszej alternatywy nie ma. Jeżeli pacjentka stosuje substancje lecznicze zaliczane do tej grupy, powinna ona zostać poinformowana o możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dziecka i o konieczności monitorowania stanu dziecka. W przypadku zaobserwowania niepokojących objawów u dziecka, konieczne jest czasowe odstawienie dziecka od piersi lub zmiany leczenia na inny bezpieczniejszy lek. Do tej grupy zaliczane są np.: *atenolol, doksycyklina, ergotamina, flufenazylna, metoklopramid, metronidazol*

- *Substancje lecznicze, których należy unikać, bo mogą hamować laktację.* Do tej grupy leków/substancji leczniczych WHO zalicza związki, które mogą hamować laktację. W związku z tym, jeżeli to możliwe powinny być unikane. Jeżeli jednak mama karmiąca musi przyjmować taki lek, nie ma konieczności odstawiania dziecka od piersi czy podawania mieszanki mlekozastępczej, a ewentualne spadki w produkcji mleka, powinny być kompensowane przez częste przystawianie dziecka do piersi lub stymulacje laktacji za pomocą

laktatora. Do tej grupy zaliczane są np.: *amilorid, furosemid, hydrochlorotiazyd*

- *Substancje lecznicze, których należy unikać.* Do tej grupy leków/substancji leczniczych WHO zalicza związki, które mogą powodować poważne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Nie powinny być stosowane w okresie laktacji. Jeżeli konieczne jest podanie tego leku mamie karmiącej, należy czasowo odstawić dziecko od piersi, w przypadku długotrwałej terapii konieczne jest zakończenie laktacji. Do tej grupy zaliczane są np.: *cisplatyna, cyklofosfamid, cyklosporyna, dakarbazyna, daktynomycyna, dokсорubicyna, fluorouracil, merkaptopuryna, metotreksat, tamoksifen, winblastyna, winkrystyna.*

Klasyfikacja ta miała i nadal ma bardzo duże ograniczenia. Była bardzo ogólna, zawierała tylko nieliczne substancje lecznicze, a dodatkowo nie opisywała w pełni bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji. Obecnie klasyfikacja ta jest nieaktualna i nie należy z niej korzystać tym bardziej, że dostępne są inne, bardziej aktualne opracowania [23].

#### **Klasyfikacja Prof. Briggsa**

Inną klasyfikacją leków w czasie laktacji jest klasyfikacja opisana przez Prof. Briggs'a w „*Drugs In Pregnancy And Lactation*”. Wg tego opracowania leki zalicza się do jednej z kilku kategorii:

- *leków kompatybilnych z karmieniem piersią.* Do tej grupy zaliczane są substancje lecznicze, które przenikają do mleka mamy w nieznacznym ilościach i/lub związki, których stosowanie w czasie laktacji nie stanowi ryzyka dla dziecka karmionego piersią np.: *acyklowir, amoksycylina, azytromycyna, cefadroksyl, cefuroksym, dekstrometorfan, flurbiprofen, ibuprofen, klarytomycyna, klindamycyna, lewotyroksyna, paracetamol, prednizolon, prednizon, propylotiouracyl;*
- *leków prawdopodobnie kompatybilnych z karmieniem piersią.* Do tej grupy zaliczane są substancje lecznicze, dla których brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w czasie laktacji lub dane te są ograniczone. Ale dostępne publikacje/doniesienia sugerują, że te substancje lecznicze nie stanowią ryzyka dla dziecka karmionego piersią np.: *albuterol, bisakodyl, budesonid, cetyryzyna, desloratadyna, diklofenak, hydroksyzyna, ketokonazol, ketoprofen, loperamid, loratadyna, metamizol, naproksen, nitrofurantoina, pantoprazol, sumatriptan, werapamil, zaleplon, zolpidem;*
- *leków potencjalnie toksycznych dla dziecka kar-*

*mionego piersią.* Do tej grupy zaliczane są substancje lecznicze, dla których brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w czasie laktacji lub dane te są ograniczone. Właściwości substancji leczniczych wskazują, że mogą one stanowić ryzyko dla dziecka karmionego piersią. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych nie zaleca się karmienia piersią np.: *amitryptylina, diazepam, imipramina, klemastyna, kwas acetylosalicylowy, kwas walproinowy, oksazepam, risperidon, tramadol;*

- *leków potencjalnie toksycznych dla matki.* Do tej grupy zaliczane są substancje lecznicze, dla których brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w czasie laktacji lub dane te są ograniczone. Właściwości substancji leczniczych wskazują, że mogą one stanowić ryzyko utraty witamin lub składników odżywczych przez organizm matki. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych nie zaleca się karmienia piersią.
- *leków przeciwwskazanych w czasie karmienia piersią.* Do tej grupy zalicza się substancje lecznicze, dla których, dostępne dane, wskazują na możliwe poważne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Karmienie piersią jest przeciwwskazane w przypadku konieczności przyjmowania tych leków przez mamę karmiącą. Np.: *amidaron, atorwastatyna, bromokryptyna, cisplatyna, dihydroergotamina, fluorouracil, kabergolina, metotreksat, paklitaksel, simwastatyna, tamoxifen, winblastyna, winkrystyna*
- *leków, podczas stosowania których należy wstrzymać się z karmieniem piersią.* Do tej grupy zaliczane są substancje lecznicze, które mogą (lub nie) przenikać do mleka mamy, ale korzyści z leczenia mamy karmiącej tymi substancjami leczniczymi przewyższają korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka. W związku z tym zaleca się czasowe wstrzymanie karmienia piersią do czasu zakończenia terapii i wyeliminowania substancji leczniczej z organizmu mamy i/lub osiągnięcia we krwi kobiety niskich stężeń danej substancji leczniczej np.: *kwas aminokapronowy, metronidazol, mitomycyna, piperazyna, pralidoksym, tinidazol*

Zaletą tej klasyfikacji jest to, że jest ona aktualna i aktualizowana w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe. Oprócz zaklasyfikowania danej substancji do określonej kategorii w opracowaniu podane i opisane jest pełne bezpieczeństwo stosowania danego leku w okresie karmienia piersią w oparciu o najnowsze publikacje naukowe [21].

Tabela 5. Klasyfikacja leków wg e-lactancia.org [30]

Klasyfikacja leków wg e-lactancia.org		
Kategoria	Charakterystyka kategorii	Przykłady substancji leczniczych zaliczanych do danej kategorii
<b>Very Low Risk</b>	Do substancji leczniczych klasyfikowanych jako VERY LOW RISK zaliczane są substancje lecznicze określane jako kompatybilne z karmieniem piersią, których stosowanie nie stanowi ryzyka dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji. Przynależność substancji leczniczych do tej kategorii została określona na podstawie publikacji naukowych a ich stosowanie jest bezpieczne.	abakawir, acetazolamid, acetylocysteina, acyklowir, alben-dazol, allopurinol, ambroksol, amikacyna, amitryptylina, amoksycylina, amoksycylina+kw.klawulanowy, amoksa-pina, azytromycyna, bacytracyna, baklofen, benzokaina, bisakodyl, budezonid, buprenorfina, bromheksyna, capto-pril, cefadroksyl, cefaklor, cefazolina, cefepim, cefiksym, cefotaksym, ceftibuten, cefuroksym, celekoksib, cetyrzy- na, chlorochina, ciprofloksacyna, citalopram, dekstrometor-fan, diklofenak, enalapril, epinefryna, feksofenadyna, flu-konazol, flurbiprofen, gabapentyna, haloperidol, heparyna, hydrochlorotiazyd, hydrokortyzon, ibuprofen, imipramina, indometacyna, kaptopril, karbamazepina, ketokonazol, ke-toprofen, klarytromycyna, klomipramina, klotrimazol, kw. foliowy, kw. salicylowy, kw. walproinowy, laktuloza, lewe-tiracetam, lewotyroksyna, lidokaina, loperamid, loratadyna, lorazepam, mannitol, mebendazol, metformina, metoprolol, metronidazol, mikonazol, mometazon, nadtlenek benzoilu, neomycyna, nimodypina, nortryptylina, nystatyna, oflok-sacyna, oksazepam, olanzapina, omeprazol, pantoprazol, paracetamol, paroksetyna, perfenazyna, piroxicam, pred-nizon, propranolol, risperidon, salbutamol, sertalina, sime-tikon, spironolakton, sumatriptan, terbinafina, tetracyklina, tiamazol, tobramycyna, tolbutamid, tramadol, trimetoprim, triprolidyna, walacyklowir, wankomycyna, warfarin, wera-pamil, zaleplon, zolpidem
<b>Low Risk</b>	Do substancji leczniczych klasyfikowanych jako LOW RISK zaliczane są substancje lecznicze określane jako umiarkowanie bezpieczne w czasie karmienia piersią. Autorzy tej klasyfikacji uważają, że substancje lecznicze zaliczane do tej grupy mogą powodować łagodne działa-nia niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą w niewielkim stopniu wpływać na proces laktacji. Niestety w przypadku substancji leczniczych zaliczanych do tej grupy, ilość danych naukowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w czasie laktacji jest ograniczona lub jest ich brak natomiast właściwości substancji leczniczej wskazują na niewielkie ryzyko działań niepożądanych dla procesu laktacji i dla dziecka karmionego piersią. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest przeanalizowa-nie dodatkowych kwestii takich jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii, ewentualną zamianę leku na bardziej bezpieczny oraz konieczne jest monitorowanie stanu dziecka.	azelastyna, betametazon, betahistyna, cynarazyna, di-fenhydramina, doksycyklina, erytromycyna, estazolam, fenobarbital, fenylefryna, fluoksetyna, flutamid, furose-mid, gancyklowir, gwajafenazyna, hydrokodon, ketami-na, klemastyna, klindamycyna, klonazepam, klonidyna, kw. acetylosalicylowy, lewofloksacyna, linezolid, me-loksikam, metamizol, morfina, naltrekson, naproksen, oksymetazolina, pioglitazon, pseudoefedryna, ribawiry-na, sotalol, temazepan, triazolam, walsartan, zidowudy-na, zolmitriptan, zonisamid

<p><b>High Risk</b></p>	<p>Do substancji leczniczych klasyfikowanych jako HIGH RISK zaliczane są substancje lecznicze określane jako mało bezpieczne w okresie karmienia piersią. Autorzy tej klasyfikacji uważają, że substancje lecznicze zaliczane do tej grupy mogą powodować umiarkowane i poważne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą wpływać na proces laktacji. W przypadku substancji leczniczych zaliczanych do tej grupy, istnieją doniesienia naukowe na ten temat i/lub właściwości substancji leczniczej wskazują na ryzyko działań niepożądanych dla procesu laktacji i dla dziecka karmionego piersią. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest określenie stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania takiej substancji leczniczej. Jeżeli to możliwe warto zamienić lek na bezpieczniejszą alternatywę. Ponadto należy przeanalizować dodatkowe kwestie takie jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii. Konieczne jest monitorowanie stanu dziecka i procesu laktacji</p>	<p>acebutolol, amiodaron, asenapina, atorwastatyna, bromokryptyna, chloramfenikol, cisplatyna, efawirenz, erlotynib, felbamat, fingolimod, flunaryzyna, flunitrazepam, glimepiryd, indynawir, isotretynoina, klemastyna, klopidogrel, kodeina, lewodopa, memantyna, nafazolina, oksykodon, pramipeksol, prawastatyna, ritonawir, ropinirol, simwastatyna, telmisartan, tiklopidyna</p>
<p><b>Very High Risk</b></p>	<p>Do substancji leczniczych klasyfikowanych jako VERY HIGH RISK zaliczane są substancje lecznicze określane jako niezalecane w czasie karmienia piersią. Konieczne jest wybranie bezpieczniejszej alternatywy lub przerwanie karmienia piersią. Dostępne dane naukowe jak również informacje dotyczące właściwości substancji leczniczych wskazują na wysokie ryzyko/prawdopodobieństwo działań niepożądanych na dziecko karmione piersią i na proces laktacji. Substancje lecznicze zaliczane do tej grupy są przeciwwskazane w czasie karmienia piersią i w związku z tym konieczna jest zamiana leku na bezpieczniejszy. Jeżeli to jest niemożliwe konieczne jest przerwanie (czasowe lub całkowite) laktacji.</p>	<p>anastrozol, busulfan, kapecytabina, karboplatyna, chloramfucil, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, danazol, docetaksel, doksepina, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, eksemestan, leflunomid, letrozol, mitomycyna, mitoksantron, oksaliplatyna, paklitaksel, tamoxifen, winblastyna, winkrystyna, winorelbina</p>

### Baza i klasyfikacja e-lactancia.org

Baza e-lactancia.org dostępna jest bezpłatnie, online w języku angielskim i hiszpańskim i może stanowić dobrą podstawę do określania bezpieczeństwa stosowania danego leku w okresie karmienia piersią. Wg tej bazy substancje lecznicze zaliczane są do 1 z 4 kategorii (tabela 5). Oprócz klasyfikacji na stronie e-lactancia.org przy opisie każdej substancji leczniczej znaleźć można:

- krótki opis bezpieczeństwa stosowania danej substancji leczniczej w czasie laktacji;
- ewentualne bezpieczniejsze alternatywy dla danej substancji leczniczej;
- parametry farmakokinetyczne danej substancji leczniczej;
- spis publikacji, na podstawie których określono bezpieczeństwo stosowania danej substancji leczniczej w czasie laktacji.

Klasyfikacja ta jest polecana i rekomendowana przez Academy of Breastfeeding Medicine i może być pomocna w określaniu bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji [30].

### Baza LactMed

Baza LactMed dostępna jest bezpłatnie online i jest częścią *National Library of Medicine* (US). Zawiera informacje o lekach/substancjach leczniczych i ich wpływie na proces laktacji i zdrowie dziecka karmionego piersią. Wszystkie dane w pochodzą z literatury naukowej, zawierają pełne odniesienia i są recenzowane [31].

### Inne źródła wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji

Poszukując informacji na temat bezpieczeństwa stoso-

wania leków w czasie laktacji można korzystać również z innych źródeł wiedzy takich jak np.:

- protokoły Academy of Breastfeeding Medicine;
- aplikacja i portal Infantrisk;
- publikacje naukowe dostępnych w bazach internetowych;
- podręczniki.

## Zasady bezpiecznego stosowania leków w czasie laktacji

Stosowanie leków w czasie laktacji powinno odbywać się zgodnie z następującymi zasadami:

1. Przyjmowanie leku w czasie karmienia piersią powinno być zawsze skonsultowane z lekarzem, farmaceutą lub doradcą laktacyjnym.
2. Stosowanie leków w okresie laktacji należy ograniczyć do niezbędnego minimum. Dotyczy to zarówno leków na receptę, leków OTC czy suplementów diety.
3. Nie należy kończyć karmienia piersią „profilaktycznie”. Należy starać się wybierać lek bezpieczny zarówno dla dziecka karmionego piersią jak i dla procesu laktacji.
4. Należy uwzględniać ewentualny wpływ substancji leczniczej na proces laktacji.
5. Należy brać pod uwagę wiek dziecka, wagę, jego stan zdrowotny oraz to jak często jest ono karmione piersią.
6. Należy wybierać substancje lecznicze dobrze znane, których ewentualne działanie na organizm dziecka jest udokumentowane, które stosowane są również u dzieci.
7. Jeżeli to możliwe, należy wybierać leki jednoskładnikowe.
8. Należy wybierać leki mało toksyczne, krótko działające, w dużym stopniu wiążące się z białkami osocza, o dużych cząsteczkach, rozpuszczalne w wodzie, osiągające niskie stężenie we krwi mamy, o niskiej biodostępności oraz w takiej postaci, która utrudnia jego przenikanie do krwi mamy i do pokarmu.
9. Należy wybierać leki w postaci, która utrudnia przenikanie leku do pokarmu, czyli czopki, globulki, preparaty wziewne, maści czy inne preparaty działające miejscowo.
10. Należy unikać stosowania leków o przedłużonym działaniu i w maksymalnej dawce. Najlepiej podawać najmniejszą skuteczną dawkę leku, przez możliwie najkrótszy czas.

11. W przypadku stosowania leków w czasie karmienia piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku niepokojących objawów (biegunki, wysypki, rozdrażnienia, nadmiernej senności lub zmian w jego dotychczasowym zachowaniu lub zwyczajach) należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym i/lub pediatrą.
12. W przypadku stosowania leków w czasie karmienia piersią należy zsynchronizować czas podawania leku z karmieniem. Najlepiej podawać/przyjmować lek tuż po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu (nocną, południową). Przyjmuje się zasadę, że najwięcej substancji leczniczej przenika do mleka mamy wtedy, kiedy znajduje się jej najwięcej w krwi mamy. W związku z tym zaleca się ograniczenie karmienia piersią przez czas, w którym substancja lecznicza uzyskuje stężenie maksymalne we krwi mamy – o tym informuje parametr  $C_{max}/T_{max}$ .
13. Niektóre leki są szkodliwe dla dziecka i karmienie piersią jest przeciwwskazaniem do ich zastosowania. Wówczas zaleca się czasowe przerwanie karmienia i utrzymanie laktacji poprzez częste odciąganie pokarmu.

## Podsumowanie

Określanie bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji jest często kwestią trudną i kłopotliwą. Z jednej strony należy pamiętać o ryzyku ewentualnego niekorzystnego działania leku na proces laktacji i zdrowie dziecka karmionego piersią. Z drugiej strony należy pamiętać o korzyściach płynących z karmienia piersią i o tym, aby utrzymywać karmienie naturalne tak długo jak mama i dziecko tego chcą. Zarówno korzyści jak i ryzyko płynące ze stosowania leków w tym okresie, w każdej sytuacji powinny zostać przeanalizowane indywidualnie.

Aby w pełni określić bezpieczeństwo stosowania danego leku w okresie karmienia piersią należy określić wpływ leku/substancji leczniczej na proces laktacji, fakt i stopień przenikania substancji leczniczej do pokarmu, oddziaływanie substancji leczniczej na organizm dziecka.

W określaniu tych kwestii pomocne mogą być podane powyżej źródła wiedzy. Dopiero analiza tych wszystkich kwestii pozwala na określenie czy dana substancja lecznicza może być bezpiecznie stosowana w okresie karmienia piersią. Ale to nie wszystko.

Bowiem w określaniu bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji niezwykle istotne jest także uwzględnienie oczekiwań, pragnień i celów pacjentki co do kontynuacji karmienia piersią i stosowania farmakoterapii. To w sposób kompleksowy pozwoli za-rekomendować bezpieczną i odpowiednią dla dziecka i mamy farmakoterapię.

**Piśmiennictwo:**

- Nehring-Gugulska M., i wsp. Karmienia piersią w teorii i praktyce. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012
- Szajewska H., i wsp. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Przegląd Pediatryczny. 2021, 50, 1-21
- Szajewska H. i wsp. Karmienie piersią. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Standardy Medyczne/Pediatria. 2016, 13, 9-24
- Lawrence R.A., i wsp. Breastfeeding – a guide for the medical profession. Elsevier, Philadelphia, 2016
- Breastfeeding and the use of human milk. Policy Statement. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 2012, 129, 3, e827-e841
- Breastfeeding and the Use of Human Milk. Policy Statement. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 2005, 115(2), 496-506
- Tuszyński K., i wsp. Leki i karmienie piersią. Zeszyty apteczne, wydawnictwo opieka farm. Kraków, 2019
- Infant and young child feeding. Model Chapter for textbook for medical students and allied health professionals. World Health Organization, 2009
- Żywienie niemowląt i małych dzieci. Standardy Postępowania dla Unii Europejskiej. Luxemburg 2006
- Agostini C., i wsp., ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008, 46, 1, 99-110
- Agostini C., i wsp., ESPGHAN Committee on Nutrition, Breastfeeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009, 49, 1, 112-25
- Zagórecka E., i wsp., Karmienie naturalne w żywieniu niemowląt z wybranych miast Polski Centralnej i Wschodniej. Pediatria Polska 2007, 7, 538-549,
- Nehring-Gugulska M., i wsp. Raport o stanie karmienia piersią w Polsce 2013. Centrum Nauki o Laktacji
- Żukowska-Rubik M., Dokarmianie dzieci karmionych piersią – kiedy, czym, jak? Standardy Medyczne/Pediatria, 2013, 11, 189-199
- ACOG committee opinion no 756 optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. Obstetrics Gynecology, 2018, 132, e187-e196
- Hanley L., i wsp. Medication use during lactation: Either a potential contributor to premature weaning or evidence-based support of the mother/child couplet. Clinical Therapeutics, 2020, 24,3,393-400
- Amir L.H., i wsp. Breastfeeding. Evidence based guidelines for the use of medicines. Australian Family Physician, 2011, 40, 9 684-690
- Socha J., i wsp. Farmakoterapia w czasie karmienia piersią. Standardy Medyczne/Pediatria, 2010, 7, 791-798
- Hale T.W., i wsp. Hale's Medications and Mothers' Milk, Springer Publishing Company, 2021
- Schaefer Ch., i wsp. Drugs During Pregnancy and Lactation - Treatment Options and Risk Assessment, Elsevier, 2015
- Briggs G.D., i wsp. Drugs in Pregnancy and Lactation, Wolters Kluwer, 2017
- Frieske K., i wsp. Leki w ciąży i laktacji. MedPharm Polska, 2014
- Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs, World Health Organizations, Genewa, 2002
- The transfer of drugs and others chemicals into Human Milk. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 2001, 108, 3, 776-789
- The transfer of drugs and therapeutics into Human breast milk: an update on selected topics. Clinical Raport. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 2001, 108, 3, 776-789
- Hale T.W., Medications in breastfeeding mothers of preterm infants. Pediatric Annals 2003; 32: 337-347
- Hale T.W., Maternal medications during breastfeeding. Clin Obstet Gynecol 2004; 47: 696-711
- Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule, 2020
- Baza HalesMed <https://www.halesmeds.com>
- Baza e-lactancia.org <http://www.e-lactancia.org>
- Baza LactMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>

**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*



# Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

## *Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance*

Aleksandra Sobczak

*Departament Monitorowania Niepożądanych 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, przyjęte i 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 stycznia do marca 2021 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, adopted and published in the period from January 2020 to March 2021, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

## Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2021 r.

### Produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu w dawce 5 mg

Lek Esmya, zawierający jako substancję czynną loctan uliprystalu w dawce 5 mg, został dopuszczony do obrotu w państwach UE w 2012 r. w ramach procedury scentralizowanej. Leki generyczne, zawierające jako substancję czynną octan uliprystalu w dawce 5 mg, były dopuszczane w państwach UE od 2019 r. w ramach procedur krajowych.

Początkowo octan uliprystalu w dawce 5 mg stosowany był w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym, przy ograniczeniu trwania cyklu leczenia do 3 miesięcy ze względu na brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania. W 2015 r., po zebraniu danych długoterminowych, zarejestrowano drugie wskazanie w celu umożliwienia wielokrotnego, okresowego podawania cykli leczenia kobietom, u których nie planowano zabiegu operacyjnego.

5 marca 2020 r. Komisja Europejska rozpoczęła procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE

i zwróciła się z wnioskiem o dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną octan uliprystalu w dawce 5 mg w związku z informacją o przypadku poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do przeszczepienia tego narządu po zastosowaniu octanu uliprystalu.

Po weryfikacji dostępnych danych, 12 marca 2020 r. Komitet PRAC zalecił tymczasowe zawieszenie ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu stosowanych w leczeniu mięśniaków macicy.

Komitet PRAC dokonał przeglądu aktualnie dostępnych danych na temat octanu uliprystalu i poważnego uszkodzenia wątroby. Zapoznał się z wynikiem konsultacji z grupą ad hoc ekspertów, ze wszystkimi zgłoszonymi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do przeszczepienia narządu po zastosowaniu octanu uliprystalu w dawce 5 mg mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka (ustalonych w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 20). Komitet PRAC stwierdził, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy, jednocześnie wskazując na brak możliwości zapobiegania występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do przeszczepienia.

Uznano za niemożliwe wskazanie dodatkowych działań, które pozwoliłyby na zmniejszenie zagrożenia. Stwierdzono, że ryzyko związane ze stosowaniem octanu uliprystalu w dawce 5 mg w przypadku leczenia objawów mięśniaków macicy przewyższa korzyści, a także że nie można zidentyfikować podgrupy pacjentek, u których korzyści przewyższałyby ryzyko. W związku z powyższym Komitet zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ocenianych produktów leczniczych, które zostało rozpatrzone przez CHMP zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE. Komitet CHMP rozważył zalecenia PRAC oraz dodatkowe informacje przedstawione przez podmioty odpowiedzialne i wyniki konsultacji z grupą ad hoc ekspertów. Na podstawie zgromadzonych danych CHMP nie zgodził się z ogólnymi wnioskami PRAC ani z podstawami jego zalecenia. CHMP zauważył istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem octanu uliprystalu w dawce 5 mg a wystąpieniem piątego przypadku poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu, a także potwierdził, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowania ryzyka. CHMP zgodził się, że ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby przewyższa korzyści ze stosowania octanu uliprystalu w pojedynczym cyklu leczenia przedope-

racyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, dlatego w porozumieniu z podmiotami odpowiedzialnymi wskazanie to należy usunąć. Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania octanu uliprystalu we wskazaniu do leczenia okresowego pozostaje jednak dodatni w podgrupie kobiet z umiarkowanymi albo ciężkimi objawami mięśniaków macicy, które są w wieku przedmenopauzalnym i u których embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem. Warunkiem jest jednak właściwe przekazanie informacji o ryzyku pacjentkom i lekarzom przepisującym leczenie, dzięki zapisom w drukach informacyjnych i materiałach edukacyjnych.

- Podsumowując, CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu w dawce 5 mg pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Zaleca się zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu w dawce 5 mg. Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 11 stycznia 2021 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

## Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od stycznia do marca 2021 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Acyklowir + hydrokortyzon	Arypiprazol	Beklometazon + formoterol + bromek glikopirionium (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Afamelanotyd	Asenapina	Benzylopenicylina
Aflibercept (we wskazaniu onkologicznym)	Asfotaza alfa	Betanechol
Aklidyny bromek	Ataluren	Betibeglogene autotemcel
Albendazol	Autologiczne ludzkie komórki nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste, uzyskane w wyniku ekspansji ex vivo	Białko C z osocza ludzkiego
Alektynib	Awanafil	Biktegrawir + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru
Alfakalcydol	Azytromycyna (do stosowania do oczu)	Binimetynib
Alirokumab	Azytromycyna (do stosowania ogólnoustrojowego)	Breksipiprazol
Almotryptan	Baricytynib	Brodalumab
Ambrisentan		Brynzolamid + brymonidyny winian
Amfepramon		Brzoza brodawkowa (tabletki podjęzykowa)
Angiotensyna II		
Apalutamid		

Budezonid (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Buprenorfina (implant)

Burosumab

Cenegermia

Chlorek metylotioniniowy

Chlorheksydyna

Chlormetyna

Chloropromazyna

Cydofowir

Cyprofloksacyna + deksametazon (krople do uszu, zawiesina)

Cyproteron + etynyloestradiol

Darulutamid

Darunawir + kobicystat

Daunorubicyna + cytarabina

Dazatynib

Delafloksacyna

Dimetynden + fenylefryna

Dolutegrawir + ryłpiwiryna

Duloksetyna

Efmoroktokog alfa

Eliglustat

Emedastyna

Emicizumab

Enkorafenib

Epinefryna

Epirubicyna

Erenumab

Erawacyklina

Escherichia coli lizat liofilizowany

Fenofibrat

Fibrynogen ludzki + trombina ludzka

Fidaksomycyna

Flucyklowina (<sup>18</sup>F)

Fluoresceina (do stosowania ogólnoustrojowego)

Folikulotropina beta

Formoterol

Fulwestrant

Fumaran dimetylu (wskazanie w leczeniu łuszczycy plackowatej)

Gadobutrol

Gadodiamid

Gadoksetynian disodu

Gadoteridol

Galsulfaza

Gemtuzumab ozogamycyny

Giwosyran

Glekaprewir + pibrentaswir

Glibenklamid (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

Glukagon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Guselkumab

Hemina ludzka

Hydrokortyzon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie ze wskazaniem w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy u niemowląt, dzieci i młodzieży)

Ibuprofen (wskazanie w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (ductus arteriosus))

Ibuprofen + pseudoefedryna

Idursulfaza

Ifosfamid

Imipenem + cylastatyna + relebaktam

Imipramina

Immunoglobulina ludzka normalna (IgG)

Indobufen

Indometacyna

Indu pentetynian (<sup>111</sup>In)

Indu pentetreotyd (<sup>111</sup>In)

Insulina glargine + liksysenatyd

Iwabradyna

Iwabradyna + metoprolol

Kannabidiol (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Karagen + dwutlenek tytanu + tlenek cynku, karagen + lidokaina + dwutlenek tytanu + tlenek cynku, dwutlenek tytanu + tlenek cynku + chlorowoderek tetrakainy

Katridekakog

Ketobemidon

Kladrybina (wskazanie w leczeniu stwardnienia rozsianego)

Klewidyypina

Klonazepam

Kobicystat

Kobimetynib

Kofeina (wskazanie w leczeniu bezdechu)

Koryfolitropina alfa

Kryzaborol

Ksylometazolina + deksipantenol

Kwas askorbowy + paracetamol + fenylefryny chlorowoderek

Kwas bempediowy, kwas bempediowy + ezetymib

Kwas gadobenowy

Kwas gadopentetowy

Kwas gadoterowy (podanie dostawowe)

Kwas gadoterowy (podanie dożylnie i wewnątrznaczyniowe)

Kwas obetycholowy

L-argininy chlorowoderek + L-lizyny chlorowoderek

Lamiwudyna (wskazanie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B)

Lanadelumab

Lanreotyd

Larotrektynib

Lefamulina

Lidokaina + metyloprednizolonu octan

Lidokaina + tetrakaina

Lomitapid

Lonoktokog alfa

Lumakaftor + iwakaftor

Lutetu oksodotretotyd (<sup>177</sup>Lu)

Macymorelina

Maltol żelazowy

Meksyletyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Metoksyfluran

Metreleptyna

Mifepriston + mizoprostol

Migalastatu chlorowoderek

Mizoprostol (wskazanie ginekologiczne - wywołanie porodu)

Mizoprostol (wskazanie ginekologiczne – terminacja ciąży)

Mizoprostol (wskazanie w leczeniu chorób żołądkowo-jelitowych)

Mometazon

Naproxsen

Nateglinid  
 Neratynib  
 Netarsudil  
 Nicergolina  
 Niklozamid  
 Nitrogliceryna  
 Nonakog alfa  
 Nonakog gamma  
 Nusinersen  
 Oksymetazolina  
 Oksytocyna  
 Oktenidyna  
 Olej z mięty pieprzowej  
 Opikapon  
 Osilodrostat  
 Ozenoxacin  
 Paliwizumab  
 Panobinostat  
 Patisyran  
 Peginterferon alfa-2a  
 Peginterferon beta-1a  
 Pegylowany nonakog beta  
 Pegylowany turoktokog alfa  
 Pertuzumab  
 Petydyna  
 Podtlenek azotu, podtlenek azotu + tlen  
 Polatuzumab  
 Polisiarczan pentozanu sodu  
 (wyłącznie dla produktów  
 rejestrowanych centralnie)  
 Prasteron (globulki;  
 stosowanie dopochwowe)  
 Pyronarydyna + artesunat  
 Rawulizumab  
 Romosozumab  
 Ropeginterferon alfa-2b  
 Rukaparyb  
 Saksagliptyna

Saksagliptyna + dapagliflozyna,  
 dapagliflozyna + saksagliptyna  
 + metformina  
 Sferoidy ludzkich autologicznych  
 chondrocytów powiązanych z macierzą  
 Siarczan magnezu  
 Sitagliptyna, metformina + sitagliptyna  
 Sofosbuwir + welpataswir  
 Sofosbuwir + welpataswir  
 + woksylaprewir  
 Solifenacyna  
 Sonidegib  
 Szczepionka czterowalentna przeciw  
 gorączce denga (żywa, atenuowana)  
 Szczepionka dziewięciowalentna  
 przeciw wirusowi brodawczaka  
 ludzkiego (rekombinowana,  
 adsorbowana)  
 Szczepionka polisacharydowa przeciw  
 wirusowemu zapaleniu wątroby  
 typu A (inaktywowana) i durowi  
 brzuszemu (adsorbowana)  
 Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi,  
 krztuścowi (bezkomórkowa, złożona)  
 i poliomyelitis (inaktywowana),  
 adsorbowana; Szczepionka przeciw  
 błonicy, tężcowi, krztuścowi  
 (bezkomórkowa, złożona) i poliomyelitis  
 (inaktywowana), adsorbowana,  
 o zmniejszonej zawartości antygenów  
 Szczepionka przeciw błonicy  
 i tężcowi (adsorbowana); Szczepionka  
 przeciw błonicy (adsorbowana)  
 Szczepionka przeciw durowi  
 brzuszemu, polisacharydowa  
 Szczepionka przeciw cholercie  
 (inaktywowana, doustna)  
 Szczepionka przeciw cholercie  
 (żywa, doustna)  
 Szczepionka przeciw grypie  
 pandemicznej (H5N1) (żywa,  
 atenuowana, do nosa)

Szczepionka przeciw grypie  
 pandemicznej (H5N1) (rozszczepiony  
 wirion, inaktywowana, z adiuwantem)  
 Szczepionka przeciw ospie prawdziwej  
 (żywy, zmodyfikowany wirus  
 krowianki ze szczepu Ankara)  
 Tafamidis  
 Takrolimus  
 Tasimelteon  
 Telotristat  
 Temozolomid  
 Tezakaftor + iwakaftor  
 Tilmanocept  
 Tisagenlecleucel  
 Tokofersolan  
 Toksyna botulinowa typu A  
 Toksyna botulinowa typu B  
 Tolwaptan (wskazanie w leczeniu  
 hiponatremii wtórnej do zespołu  
 niewłaściwego wydzielania  
 hormonu antydiuretycznego  
 (SIADH) u osób dorosłych)  
 Topotekan  
 Trametynib  
 Treosulfan (wyłącznie dla produktów  
 rejestrowanych centralnie)  
 Treprostynil  
 Trimetazydyna  
 Tygecyklina  
 Tyklopidyna  
 Walsartan  
 Walsartan + hydrochlorotiazyd  
 Wareniklina  
 Wonikog alfa  
 Woretygeny neparwówek  
 Wyciąg z kory brzozy (wyłącznie dla  
 produktów rejestrowanych centralnie)  
 Zanamiwir (wyłącznie dla produktów  
 rejestrowanych centralnie)  
 Zyprazydon

**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, przyjęte i opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2021 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.

**Apiksaban** (PSUSA/00000226/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eliquis** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną apiksaban, stosowanego w zapobieganiu żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowej u osób dorosłych, u których przeprowadzono zabieg wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w zapobieganiu nawrotom tych chorób, a także w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania rumienia wielopostaciowego jako działania niepożądanego.

**Atezolizumab** (PSUSA/00010644/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecentriq** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu następujących rodzajów nowotworów: raka urotelialnego, raka płuc, potrójnie ujemnego raka piersi, raka wątrobowokomórkowego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania pemfigoidu jako działania niepożądanego.

**Awatrombopag** (PSUSA/00010779/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Doptelet** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną awatrombopag, stosowanego w zapobieganiu nadmiernemu krwawieniu u osób z małopłytkowością spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby oraz w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania reakcji nadwrażliwości jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Blinatumomab** (PSUSA/00010460/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Blinicyto** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną blinatumomab, stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* – ALL).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że u pacjentów z nawrotem choroby, u których zastosowano blinatumomab, zgłaszano przypadki ALL z komórek prekursorowych linii B bez ekspresji antygenu CD19 oraz przypadki konwersji ALL w ostrą białaczkę szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML).

**Decytabina** (PSUSA/00009118/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dacogen** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną decytabinę, stosowanego w leczeniu osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.8 i 4.4 ChPL w celu dodania zespołu różnicowania jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania oraz ostrzeżenia na temat tego zespołu.

**Fentanyl (postacie wchłaniające się przez błonę śluzową)**, (PSUSA/00001369/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **PecFent**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fentanyl, stosowanego w leczeniu bólu przebijającego (ang. *breakthrough pain* – BTP) u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat centralnego bezdechu sennego i zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji opioidowych, a tak-

że aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji na temat ryzyka wystąpienia oddechu Cheyne’a-Stokesa w przypadku przedawkowania.

**Lewodopa** (PSUSA/00107800/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Inbrija** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lewodopę, wskazanego do stosowania w okresowym leczeniu napadowych fluktuacji ruchowych u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy dopa.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu dodania bardziej szczegółowych wskazań odnośnie instrukcji stosowania produktu leczniczego oraz informacji o sposobie i częstotliwości czyszczenia ustnika inhalatora.

**Mitotan** (PSUSA/00002075/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lysodren** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną mitotan, stosowanego w leczeniu objawów zaawansowanego raka kory nadnerczy (ang. *adrenal cortical carcinoma – ACC*), gdy nowotwór nie kwalifikuje się do resekcji, ma charakter przerzutowy lub nawrotowy.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z etopozydem oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania hipogonadyzmu (u mężczyzn) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Onasemnogen abeparwówek** (PSUSA/00010848/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zolgensma** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną onasemnogen abeparwówek, wskazanego do stosowania w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy – SMA*).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania nowych ostrzeżeń i informacji na temat hepatotoksyczności: ostrego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby. Ponadto, zaleca się podanie bardziej szczegółowych porad dotyczących stosowania kortykosteroidów w początkowym okresie po podaniu produktu.

**Pegwaliaza** (PSUSA/00010761/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Palynziq** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego

jako substancję czynną pegwaliazę, stosowanego w leczeniu fenylketonurii u osób dorosłych i młodzieży.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat reakcji anafilaktycznych.

**Semaglutyd** (PSUSA/00010671/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ozempic** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną semaglutyd, wskazanego do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym.

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

**Tedyzolidu fosforan** (PSUSA/00010369/202006)

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

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń małopłytkowości u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów otrzymujących leczenie dłużej niż jest to zalecane, a także dodania zalecenia dotyczącego minimalizacji tego ryzyka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania małopłytkowości jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Tolwaptan (wskazanie w leczeniu osób dorosłych z autosomalną dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek)**, (PSUSA/00010395/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jinarc** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tolwaptan, stosowanego w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ang. *autosomal dominant polycystic kidney disease – ADPKD*) u pacjentów dorosłych z przewlekłą chorobą nerek.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL

w celu dodania następujących działań niepożądanych: zaburzenia smaku, omdlenia, suchość skóry, pokrzywka, ból stawów, ból mięśni, zwiększenie masy ciała, wszystkie z częstością występowania określaną jako częsta.

#### **Wedolizumab (PSUSA/00010186/202005)**

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Entyvio** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wedolizumab, wskazanego do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a także dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania choroby śródmiąższowej płuc (ang. *interstitial lung disease* – IDE) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

**Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, przyjęte i opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od stycznia do marca 2021 r.**

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

#### **Irynotekan (z wyjątkiem postaci liposomalnych), (PSUSA/00001783/202005)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną irynotekan, z wyjątkiem postaci liposomalnych, wskazanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego oraz pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z lekami przeciwnowotworowymi, w tym flucytosyną będącą prolekiem 5-fluorouracylu oraz dodania informacji o ryzyku nasilenia działań niepożądanych irynotekanu takich jak mielosupresja, w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnowotworowych o podobnym profilu działań niepożądanych. Należy także zaktualizować punkty 4.4 i 4.5 ChPL w celu dodania apalutamidu do wykazu silnych induktorów CYP3A4 oraz dodania informacji na temat jednoczesnego podawania apalutamidu i irynotekanu, a także proponuje się uproszczenie treści podpunktu dotyczącego produktów przeciwwskazanych do jednoczesnego stosowania, dodając informację o szczepionce przeciwko żółtej febrze (punkt 4.5 ChPL).

#### **Jodiksanol (PSUSA/00001766/202004)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jodiksanol, stosowanych do przeprowadzania badań diagnostycznych takich jak: kardioangiografia, angiografia mózgowa (konwencjonalna), arteriografia obwodowa (konwencjonalna), angiografia brzuszna (dotętnicza cyfrowa angiografia subtrakcyjna), urografia, flebografia, tomografia komputerowa wzmocniona kontrastowo, mielografia lędźwiowa, mielografia piersiowa, mielografia szyjna.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu uszczegółowienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka encefalopatii i dodania informacji o rekomendowanych środkach minimalizacji tego ryzyka.

#### **Jomeprol (PSUSA/00001769/202004)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jomeprol, stosowanych wyłącznie w diagnostyce radiologicznej różnych okolic ciała.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego encefalopatii wywołanej środkiem kontrastującym i dodania jej jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

#### **Klotiazepam (PSUSA/00000827/202005)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną klotiazepam, wskazanych do leczenia zaburzeń lękowych, bezsenności oraz zapobiegania i leczenia *delirium*

*tremens* (majaczenie alkoholowe) i innych objawów odstawienia alkoholu.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku upadania u osób w podeszłym wieku.

#### **Ksylometazolina (PSUSA/00003134/202005)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ksylometazolinę, stosowanych w leczeniu objawowym i wspomagającym w nieżycie nosa, zapaleniu zatok, alergicznym nieżycie, a także w ostrym zapaleniu ucha środkowego oraz przed zabiegami chirurgicznymi i diagnostycznymi w jamie nosowo-gardłowej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego epistaksji (krwawienia z nosa) z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

#### **Tramadol (PSUSA/00003002/202005)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tramadol, wskazanych w leczeniu bólu o nasileniu od umiarkowanego do dużego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat centralnego bezdechu sennego oraz niewydolności nadnerczy, a także punktu 4.8 ChPL w celu dodania czkawki jako działania niepożądanego.

Produkt leczniczy Lunivia nie został dotychczas wprowadzony do obrotu. W okresie sprawozdawczym nie prowadzono badań klinicznych, nie podjęto żadnych działań ze względów bezpieczeństwa, a informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa nie były aktualizowane. W ramach bieżącej procedury nie zidentyfikowano żadnych nowych istotnych danych związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego. W świetle przedstawionych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że nie pojawiły się żadne nowe istotne informacje mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lunivia, a stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego pozostaje niezmienny.

#### **Materiały źródłowe:**

1. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema\\_group\\_types/ema\\_referral/field\\_ema\\_ref\\_status/european-commission-final-decision-133/field\\_ema\\_ref\\_is\\_safety/1](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](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](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

## **Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od stycznia do marca 2021 r.**

#### **Lunivia – eszopiklon, DE/H/5812/001-003/DC**

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Lunivia i obejmowała ocenę danych w okresie od 11 listopada 2019 r. do 10 maja 2020 r.

Substancja czynna produktu leczniczego Lunivia, eszopiklon, należy do pochodnych benzodiazepiny i jest wskazana w leczeniu bezsenności u osób dorosłych, zazwyczaj przez krótki okres.



# 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 stycznia do marca 2021r.*

**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 January to March 2021.*

## Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 11–14 stycznia 2021 r

**Adalimumab** – nieprawidłowe zwiększenie masy ciała (EPITT nr 19520)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania: zwiększenie masy ciała.

**Anastrozol** – depresyjne zaburzenia nastroju (EPITT nr 19592)

- Punkty 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o nowe działanie niepożądane jakim jest depresja, z częstością występowania określaną jako bardzo częsta.

**Hydrokortyzon (nazwa własna: Alkindi)** – przełom nadnerczowy (EPITT nr 19656)

- W punktach 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) i 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL dodano in-

formację na temat ryzyka wystąpienia przełomu nadnerczowego w przypadku zmiany doustnych postaci farmaceutycznych hydrokortyzonu na produkt Alkindi oraz rekomendacje dotyczące postępowania przy zmianie leczenia.

## Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 8-11 lutego 2021 r.

**Prednizolon; prednizon** – bradykardia (EPITT nr 19613)

- Zmiana nastąpiła w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania bradykardii jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania. Zmiana ta dotyczy produktów zawierających ww. substancje lecznicze stosowane ogólnoustrojowo.

## Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 8–11 marca 2021 r.

**Anakinra, kanakinumab** – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS) (EPITT nr 19566)

- Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy uzupełnić o informację na temat potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem inhibitorów IL-1 a zespołem DRESS, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym.

**Szczepionka przeciwko COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana]) (szczepionka AstraZeneca przeciwko COVID-19)** – reakcja anafilaktyczna (EPITT nr 19668)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano informacje odnośnie zgłaszanych przypadków anafilaksji i nadwrażliwości.

**Koniugat trastuzumabu z emtanzyną** – wynaczenie i martwica naskórka (EPITT nr 19611)

- W punktach 4.2. (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania nie-

pożądane) ChPL dodano informacje dotyczące późnego uszkodzenia lub martwicy naskórka po wynaczeniu jako reakcji związanej z infuzją.

**Szczepionka przeciwko COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana]) (szczepionka AstraZeneca przeciwko COVID-19)** – zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (EPITT nr 19683)

- Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL uzupełniono o informację na temat ryzyka wystąpienia jednocześnie zakrzepicy i małopłytkowości, w niektórych przypadkach z towarzyszącym krwawieniem. Sygnał omówiono na nadzwyczajnym posiedzeniu Komitetu PRAC w dniu 18 marca 2021 r.

### 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

**D**epartament 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\\_wypełniania\\_formularzy\\_NDL.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wypełniania_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 na stronie: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow/leki-podlegajace-dodatkowemu-monitorowaniu>.