

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 4/2021

Szanowni Państwo,

W ostatnim numerze Biuletynu z 2021 roku przedstawiamy artykuł dotyczący niepożądanych interakcji leków w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Interakcje leków są jednym z bardziej istotnych problemów w farmakoterapii. Niekorzystne interakcje leków nie tylko mogą zmieniać skuteczność stosowanej farmakoterapii, ale zwiększają ryzyko występowania chorób polekowych, które w bardzo niekorzystny sposób wpływają na stan zdrowia pacjenta. W artykule przedstawiono aspekty kliniczne i prawne interakcji leków na podstawie badań i obserwacji własnych.

Poza tym zapraszamy Państwa do zapoznania się z aktualnymi informacjami odnoszącymi się do decyzji organów europejskich związanych z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz rekomendacjami Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikającymi z przeprowadzonej oceny sygnałów.

Na zakończenie – informacja o możliwościach zgłaszania niepożądanych działań produktów leczniczych.

Mamy nadzieję, że przygotowane opracowania będą dla Państwa przydatne.

Życzę Państwu miłej lektury!

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Niepożądane interakcje leków w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej - nadal narastający problem

Unwanted Drug Interactions In Primary Care Physician Practice Continue To Be A Growing Problem

dr hab. Jarosław Woron^{1,2}, dr Radosław Tymiński³, Halina Kutaj-Wąsikowska⁴

¹Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³Kancelaria Radcy Prawnego Radosław Tymiński

⁴Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie

Słowa kluczowe: farmakoterapia, interakcje leków, powikłania polekowe

Streszczenie

Interakcje leków są jednym z bardziej istotnych problemów w farmakoterapii. Niekorzystne interakcje leków nie tylko mogą zmieniać skuteczność stosowanej farmakoterapii ale zwiększają ryzyko występowania chorób polekowych, które w bardzo niekorzystny sposób wpływają na stan zdrowia pacjenta. Na podstawie badań i obserwacji własnych przedstawiamy aspekty kliniczne i prawne interakcji leków.

Key words: pharmacotherapy, effectiveness, safety, individualization

Summary

Drug interactions are one of the most important problems in pharmacotherapy. Adverse drug interactions not only can change the effectiveness of the pharmacotherapy used, but also increase the risk of drug-induced diseases, which have a very negative impact on the patient's health. Based on our own research and observations, we present clinical and legal aspects of drug interactions.

Wprowadzenie

Interakcje leków są jednym z bardziej istotnych problemów w farmakoterapii. Niekorzystne interakcje leków nie tylko mogą zmieniać skuteczność stosowanej farmakoterapii, ale zwiększają ryzyko występowania chorób polekowych, które w bardzo niekorzystny sposób wpływają na stan zdrowia pacjenta [1].

Jak wynika z badań prowadzonych w Uniwersyteckim Ośrodku Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie, analiza 5000 preskrypcji pod kątem niekorzystnych interakcji leków wskazuje, że aż w **19,8% przypadków jednocześnie stosowane są leki, które pomiędzy sobą indukują interakcje o istotnym znaczeniu klinicznym**. Indukujące interakcje leki są zlecane przez jednego lekarza podczas tej samej wizyty osobistej lub teleporady, co powoduje, że należy zadać pytanie, jakie są przyczyny tak znacznej częstotliwości interakcji.

Co więcej okres pandemii dodatkowo nasilił niekorzystne te zjawiska w farmakoterapii.

Przyczyny występowania interakcji w praktyce klinicznej

Zuwagi, że interakcje mogą powodować ciężkie działania niepożądane - obecnie dążymy do stosowania oligofarmakoterapii, czyli farmakoterapii zawierającej tylko niezbędne leki, co jest jednym z istotniejszych sposobów na ograniczenie jatrogenii polekowej [1,2,3]. W tabeli 1 zebrano najistotniejsze czynniki, które dotyczą przyczyn występowania interakcji w praktyce klinicznej.

Tabela 1. Przyczyny interakcji leków

Przyczyna wystąpienia interakcji	Z czego wynika
Automatyzm preskrypcji	Stosowanie leków niezbędnych w leczeniu pacjenta bez określenia ryzyka potencjalnych działań niepożądanych w tym interakcji leków
Nieświadomość	W mojej praktyce nie obserwuję problemów wynikających z polifarmakoterapii
Lekceważenie znaczenia interakcji	Twierdzenie, że interakcje nie mają znaczenia w praktyce, twierdzenie, że każdy podany pacjentowi lek działa niezależnie od innych leków na organizm pacjenta

Posługiwanie się wyłącznie programami multimedialnymi do oceny ryzyka interakcji	Programy multimedialne nie określają wszystkich interakcji o znaczeniu klinicznym, szczególnie gdy pacjent stosuje jednocześnie kilka leków. Programy te nie zawierają najczęściej istotnego parametru rozstrzygającego o znaczeniu klinicznym interakcji jakim jest aktualnie stosowana dawka leków, które mogą indukować interakcje
Bezrefleksyjne stosowanie standardów terapeutycznych u pacjenta z wielochorobowością	Standardy postępowania terapeutycznego odnoszą się najczęściej do jednej patologii nie zawierając odpowiedzi na pytanie jak kojarzyć leki wynikające ze standardów u pacjenta z wielochorobowością
Brak depreskrypcji	W przypadku pojawienia się nowych elementów w obrazie choroby pacjenta należy zawsze rozważyć czy nie stanowią one przeciwwskazań do stosowania poszczególnych leków
Stosowanie leków zbędnych	Pacjenci stosują leki dla których nie ma aktualnie wskazań, a każdy dodatkowy lek to wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych

W praktyce klinicznej najczęściej spotykamy 4 główne typy interakcji, które zebrano i scharakteryzowano w tabeli 2 [1,5].

Tabela 2. Najczęstsze typy interakcji leków

Rodzaj interakcji	Z czego wynikają
Farmakodynamiczne	Wynikają z mechanizmu działania leków, najczęściej w praktyce obserwujemy antagonizm farmakodynamiczny pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami
Farmakokinetyczne	Wynikające z losów leków w ustroju, najczęściej dotyczą procesów wchłaniania, metabolizmu oraz eliminacji szczególnie jeżeli zachodzi ona drogą nerkową
Sumowanie działań niepożądanych	Leki, które w praktyce mogą uzupełniać swój profil terapeutyczny mogą równocześnie charakteryzować się podobnym profilem działań niepożądanych, który w przypadku jednoczesnego stosowania mogą potencjalizować działania niepożądane
Interakcje lek-choroba	Choroby występujące u pacjenta mogą modyfikować profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny stosowanych leków, typowymi przykładami takich interakcji mogą być choroby wątroby, nerek czy cukrzyca, szczególnie typu II

W przypadku interakcji farmakokinetycznych coraz większe znaczenie mają interakcje na etapie wchłaniania. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest ciągły wzrost preskrypcji leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI; IPP), które w znacznej części przypadków są zlecane pomimo braku wskazań do ich stosowania wynikających z medycyny opartej na faktach. W tabeli 3 zebrano informacje na temat interakcji, jakie zachodzą na etapie wchłaniania [1,3,5].

Tabela 3. Potencjalne interakcje leków na etapie wchłaniania

Lek/grupa leków o istotnym wpływie na niekorzystne interakcje leków na etapie wchłaniania	Konsekwencje kliniczne
Inhibitory pompy protonowej	Podwyższenie pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wpływa na zmniejszenie wchłaniania głównie leków o charakterze słabych kwasów, dodatkowo leki te mogą indukować dysbiozę, która wtórnie wpływa między innymi na aktywność izoenzymów cytochromu P450
Antagoniści receptora H2	Podwyższenie pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wpływa na zmniejszenie wchłaniania głównie leków o charakterze słabych kwasów
Leki propulsyjne – w największym stopniu metoklopramid oraz itopryd, w mniejszym stopniu prukalopryd, renzapryd oraz felcisetrag	Mogą zmieniać kinetykę wchłaniania leków
Analgetyki opioidowe	Jako działanie niepożądane mogą indukować OIBD- opioid induced bowel dysfunction, co może wpływać na szybkość wchłaniania leków z przewodu pokarmowego
Leki indukujące dyspulsję – dotyczy to w szczególności leków o obwodowej aktywności antycholinergicznnej, a także analogi GLP-1	Dyspulsja jest jednym z czynników niekorzystnie wpływających na kinetykę wchłaniania leków z przewodu pokarmowego, dotyczy to w szczególności postaci leków w kontrolowanym uwalnianiu

W praktyce preskrypcji lekarza POZ najczęstsze interakcje dotyczą leków, które zebrano w tabeli 4.

Tabela 4. leki najczęściej wchodzące w interakcje w polifarmakoterapii

warfaryna
statyny
doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K
klarytromycyna
antagoniści wapnia , głównie pochodne 1,4 -dihydropirydyny
paracetamol
metoprolol
spironolakton
inhibitory pompy protonowej (PPI)
inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)
leki antycholinergiczne
tramadol

Przykładem patologii w farmakoterapii jest także zjawisko duplikacji leków, które nie tylko nie poprawiają skuteczności prowadzonego leczenia to dodatkowo jeszcze zwiększają ryzyko występowania powikłań. W tabeli 5 zebrano najczęściej występujące w praktyce połączenia o typie duplikacji.

Tabela 5. Najczęstsze przykłady duplikacji leków

duplikowane leki	praktyczne konsekwencje duplikacji
niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane systemowo	brak poprawy efektu analgetycznego, zwiększenie ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, wątroby oraz nerek
spazmolityki muskulotropowe	najczęściej dotyczy kojarzenia drotaweryny z alweryną lub mebewryną, skojarzenie takie nie poprawia skuteczności, zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w tym dyspulsji
alfa-1 adrenolityki	najczęściej dotyczy kojarzenia doksazosyny z uroselektywnymi alfa-1 blokerami – tamsulozyna, alfuzosyna, sylodosyna, skojarzenie takie nie poprawia skuteczności natomiast znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii
tramadol + silne analgetyki opioidowe z III stopnia drabiny analgetycznej	brak poprawy skuteczności analgetycznej, wzrost ryzyka wystąpienia sensytyzacji i hiperalgezji wtórnej
inhibitory konwertazy angiotensyny + sartany	połączenie to zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek, może być stosowane tylko w szczególnych przypadkach

W przypadku gdy u pacjenta podczas stosowania farmakoterapii pojawiają się nowe objawy należy w każdym przypadku dokonać analizy, czy nie wynikają one z niepożądanych działań farmakoterapii lub czy nie są konsekwencją niepożądanych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami.

W tabeli 6 zebrano informacje, które mogą być pomocne w rozpoznaniu powikłania polekowego [1].

Tabela 6. Cechy, które mogą uprawdopodobniać wystąpienie powikłań polekowych

obraz działań niepożądanych charakterystyczny dla leku lub grupy leków
u pacjenta występują czynniki ryzyka wystąpienia działania niepożądanego i/lub interakcji leków
objawy niepożądane pozostają w związku przyczynowo-skutkowo-czasowym z włączeniem leku lub zmianą dawkowania leku
kontakt z czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia objawu niepożądanego np. światło słoneczne – reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne
zmiana wydolności narządów klirensowych
włączenie innego leku, leku roślinnego, suplementu diety, które mogą zmieniać profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny innych stosowanych jednocześnie leków
ukryta autoindukcja- palenie papierosów, zmiany nawyków żywieniowych

Odpowiedzialność prawna lekarza za preskrypcję leków

Interakcje leków oprócz wymiaru klinicznego mają także aspekt prawny, o którym niestety często się zapomina w praktyce.

Punktem wyjścia do dalszych rozważań musi być stwierdzenie, że lekarz ma prawo przepisać pacjentowi produkty lecznicze. Należy jednak pamiętać, że w sensie prawnym przepisanie pacjentowi produktu leczniczego jest orzeczeniem o stanie zdrowia. Treścią tego orzeczenia jest stwierdzenie, że stan zdrowia danego pacjenta wymaga przyjmowania określonego produktu leczniczego, a pacjent może go bezpiecznie przyjąć.

Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentyisty wymaga, żeby przed każdym orzeczeniem o stanie zdrowia lekarz osobiście zbadał pacjenta lub zbadał go za pośrednictwem systemów teleinformatycznych lub systemów łączności, a także przeanalizował dostępną dokumentacji medycznej danego pacjenta. Jedyny wyjątek od tej zasady przewidziano dla kontynuacji leczenia. Zgodnie z przepisami bowiem lekarz może, bez dokonania badania pacjenta, wystawić receptę niezbędną do kontynuacji leczenia, jeżeli jest to uzasadnione stanem zdrowia pacjenta odzwierciedlonym w dokumentacji medycznej.

Jak wszystkie czynności wykonywane przez lekarza, przepisanie produktu leczniczego musi odbywać się zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. W kontekście preskrypcji jakiegokolwiek produktu leczniczego oznacza to trzy podstawowe kwestie, o których musi pamiętać lekarz.

Po pierwsze, przepisanie danego produktu leczniczego jest możliwe jedynie w sytuacji, w której stan zdrowia pacjenta wymaga zastosowania określonego produktu leczniczego. Innymi słowy, lekarz nie może przepisywać produktu leczniczego, jeżeli pacjent nie ma wskazań medycznych do jego zastosowania.

Po drugie, przepisanie danego produktu leczniczego może nastąpić tylko wtedy, gdy jest dla pacjenta bezpieczne. Oznacza to wykluczenie na podstawie wywiadu uczulenia pacjenta na substancję aktywną lub substancje składowe określonego produktu leczniczego oraz niebezpieczeństwa interakcji lekowych. Niebezpieczeństwo interakcji lekowych lekarz musi wykluczyć, ustalając, jakie leki przyjmuje pacjent i czy pomiędzy lekiem, który chce włączyć a przyjmowanymi istnieje ryzyko ciężkich interakcji lekowych. Jeżeli niebezpieczeństwo takie zachodzi, to lekarz powinien dążyć do przepisania innego, adekwatnego do stanu klinicznego leku, który nie niesie ze sobą ryzyka interakcji lekowych.

Po trzecie, z przepisaniem danego produktu leczniczego łączy się obowiązek poinformowania pacjenta o konsekwencjach przyjmowania danego leku. Oczywiście nie chodzi o to, żeby lekarz informował o wszystkich działaniach niepożądanych, lecz o to, żeby zwrócił pacjentowi uwagę na najważniejsze kwestie, które dotyczą danego leku. W zależności od produktu leczniczego może to być: zakaz prowadzenia pojazdów mechanicznych (np. diazepam), stopniowe schodzenie z dawki w przypadku zamiaru przerwania leczenia (np. oksykodon) czy zakaz łączenia z alkoholem (np. metronidazol).

Podsumowanie

Podsumowując te rozważania można stwierdzić, że naruszenie każdego z ww. obowiązków lekarza związanych ze stosowaniem leku zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej może – a casu ad casum – skutkować powstaniem odpowiedzialności cywilnej, karnej i zawodowej lekarza [1].

Konkludując należy podkreślić, że :

- niekorzystne interakcje leków stosowanych w polifarmakoterapii mają istotne znaczenie praktyczne;
- ich występowanie może nie tylko ograniczyć skuteczność leczenia, ale dodatkowo spowodować pojawienie się nowych objawów, które nierzadko są interpretowane jako nowa choroba i co gorsze leczone;
- brak uwzględnienia ryzyka interakcji pomiędzy lekami w politerapii prowadzi do jatrogenizacji;
- farmakoterapia musi być indywidualizowana z uwzględnieniem cech pacjenta oraz chorób współwystępujących, a także skłonności chorego do samoleczenia i suplementomanii.

Piśmiennictwo:

1. Red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020
2. Ed. Mavilia MG, Wu GY. Handbook of GI Pharmacotherapeutics. Humana Press, Switzerland 2021
3. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021
4. Jain KK. Drug-induced Neurological Disorders. Springer 2021
5. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2021

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*

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądaných Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od października do listopada 2021 r. (cz. 1)

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, in the period from October 2021 to November 2021, published 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. (Part 1)

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

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

Agomelatyna	Butokonazol	Fingolimod
Alogliptyna, alogliptyna + metformina, alogliptyna + pioglitazon	Ceftazydym + awibaktam	Fluorodopa (18F)
Alprostadyl (wskazanie w zaburzeniach erekcji)	Chlorek wapnia, kwas glutaminowy, glutation, histydyna, kwas laktobionowy, chlorek magnezu, mannitol, chlorek potasu, sodu wodorotlenek	Furoinian flutkazonu + umeklidyniowy bromek + wilanterol
Amitryptylina + chlordiazepoksyd	Cilazapryl, cilazapryl + hydrochlorotiazyd	Galkanezumab
Ampicylina + sulbaktam	Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy	Gliklazyd
Apalutamid	Cyklosporyna (do podania miejscowego)	Gilterytynib
Argatroban	Dakomitynib	Granisetron (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci plastrów transdermalnych)
Atosiban	Dapagliflozyna	Hydroksyetyloskrobia (HES)
Baklofen (produkty do podania dooponowego)	Darwadstrocel	Ibalizumab
Baloksawir marboksyd	Deksrazoksan	Iksekizumab
Baricytynib	Eksenatyd	Iloprost (do podania dożylnego)
Belimumab	Eletryptan	Imlifidaza
Bewacyzumab	Elosulfaza alfa	Jabłczan cytruliny
Bilastyna	Enfuwirtyd	Kaplacyzumab
Bosutylinib	Erawacyklina	Kladrybina (z wyjątkiem produktów leczniczych ze wskazaniem w leczeniu stwardnienia rozsianego)
Brolucizumab	Esketamina (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)	Kolesewelam
Brymonidyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)	Etynyloestradiol + gestoden	Kwas 5-aminolewulinowy
Bupiwakaina	Filgotynib	
Bupiwakaina + meloksykam		
Burosumab		

Kwas bempediowy, kwas bempediowy + ezetymib	Reslizumab	Szczepionka przeciw wścieklicznie
Lefamulina	Ropeginterferon alfa-2b	Tegafur + gimeracil + oteracil
Lenwatynib	Ruksolitynib	Telotristat
Lisdeksamfetamina	Ryboicyklib	Tenoksykam
Lorlatynib	Rylpiwiryna (do podania domięśniowego)	Terlipresyny octan
Ludzki czynnik krzepnięcia X	Ryzankizumab	Tisagenlecleucel
Lusutrombopag	Siponimod	Tiwozanib
Maltol żelazowy	Solriamfetol	Tolkapon
Meropenem + waborbaktam	Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola (rekombinowana)	Trastuzumab emtanzyna
Mogamulizumab	Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana)	Tukatynib
Naldemedyna	Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, z adiuwantem)	Tyldrakizumab
Nintedanib	Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek)	Uliprystalu octan (wskazanie w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy)
Niraparyb	Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana, z wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)	Uzyskane w wyniku ekspansji ex vivo autologiczne ludzkie komórki nabłonka rogówki, zawierające komórki macierzyste
Nitrazepam	Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowana)	Welmanaza alfa
Nitrofurantoina, nifurtoinol	Szczepionka przeciw malarii i wirusowemu zapaleniu wątroby (rekombinowana, z adiuwantem)	Wildagliptyna, metformina + wildagliptyna
Nityzynon	Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)	Zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII
Nomegestrol		
Obiltoksaksymab		
Okrelizumab		
Olodaterol		
Ospemifen		
Pemetreksed		
Prasugrel		
Pretomanid		
Propafenon		
Przeciwciała przeciwko wirusowi cytomegalii		
Ranolazyna		

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

5-fluorouracyl (podanie dożylnie), (PSUSA/0000007/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych podawanych dożylnie, zawierających jako substancję czynną 5-fluorouracyl, stosowanych jako lek przeciwnowotworowy.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowych działań niepożądanych: skórna postać tocznia rumieniowatego (ang. cutaneous lupus erythematosus – CLE) z nieznaną częstością występowania, podśluzówkowe pęcherze gazu z nieznaną częstością występowania. Rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem zmiany obecnego ostrzeżenia dotyczącego kardiotoksyczności oraz dodania kardiomiopatii stresowej (zespół takotsubo) jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania, a także uzupełnienia ostrzeżenia dotyczącego encefalopatii o informacje na temat zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES), dodania kwasicy mleczanowej jako dzia-

łanie niepożądane z nieznaną częstością występowania, dodania ostrzeżenia odnośnie zespołu rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome – TLS) i dodania TLS jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Allopurynol (PSUSA/00000095/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną allopurynol, wskazanych w leczeniu hiperurykemii, kamicy nerkowej oraz stosowanych w celu zmniejszenia wytwarzania moczanów lub kwasu moczowego w chorobach, w których nastąpiło odkładanie tych substancji lub występuje zwiększone ryzyko ich odkładania.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL, aby dodać informację na temat rozpoczynania leczenia małymi dawkami w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, aby dodać nowe działania niepożądane: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z nieznaną częstością występowania, biegunka z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Amiodaron (PSUSA/00000166/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną amiodaron, stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White’a, a także migotania i trzepotania przedsionków, napadów tachyarytmii nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.5 i 4.8 ChPL w celu dodania interakcji między amiodaronem i syrolimusem, a także dodania następujących działań niepożądanych: halucynacje, neutropenia i agranulocytoza (z nieznaną częstością występowania), zmniejszone libido (z częstością występowania określaną jako częsta).

Betametazon (PSUSA/00000391/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną betametazon, stosowanych jako leki o silnym działaniu przeciwzapalnym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia dotyczącego ryzyka powstania przełomu nadciśnieniowego związanego z guzem chromochłonny nadnerczy, a także punktu 4.6 ChPL celem dodania ostrzeżenia na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii u noworodków po zastosowaniu betametazonu przed porodem.

Cefoperazon (PSUSA/00000597/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cefoperazon, wskazanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje oraz w profilaktyce okołoooperacyjnej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania hematurii (krwiomoczu) jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Karbamazepina (PSUSA/00000539/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną karbamazepinę, stosowanych w leczeniu m.in. padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej, neuralgii, zespołu abstynencji alkoholowej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.5, 4.6 i 4.8 ChPL w celu dodania interakcji między karbamazepiną a brywaracetamem, dodania hiperamonemii jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania oraz dodania ostrzeżenia i rekomendacji odnośnie stosowania ww. produktów leczniczych w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym.

Wyniki oceny raportu końcowego z nieinterwencyjnego narzuconego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, prowadzonego po wydaniu pozwolenia (PASS), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od października do listopada 2021 r.

Lisdeksamfetamina (EMA/H/N/PSR/S/0033)

Nieinterwencyjne, narzucone, populacyjne badanie kohortowe PASS SPD489-825 przeprowadzono w celu porównania częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów dorosłych rozpoczynających stosowanie lisdeksamfetaminy dimezylanu i u pacjentów dorosłych stosujących w przeszłości inne leki na ADHD.

Ogólne wyniki badania nie dostarczają dowodów na występowanie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku pacjentów krótkotrwale narażonych na działanie lisdeksamfetaminy (większość pacjentów populacji badanej). Jednocześnie, w analizie długotrwałego stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu stwierdzono większe szacunkowe

ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród osób stosujących ww. substancję czynną w porównaniu z całą badaną populacją. W związku z tym komitet PRAC uznał, że istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe związane z długotrwałym narażeniem, ale pomimo dużej populacji badanej oszacowanie ryzyka związanego z rzeczywistym długotrwałym narażeniem na działanie lisdeksamfetaminy dimezylanu pozostaje w tym badaniu niepewne. Wyniki te nie uzasadniają jednak żadnych dalszych działań regulacyjnych. Obowiązujące obecnie obszernie przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego pozostają aktualne. Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC i uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lisdeksamfetaminy dimezylanu pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia odpowiednich zmian (usunięcia warunku przeprowadzenia badania kohortowego PASS SPD489-825).

Żelazo podawane dożylnie (EMA/H/N/PSR/J/0026)

Na podstawie wykonanej przez komitet PRAC analizy sprawozdania końcowego z badania PASS, dotyczące produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną żelazo do podawania dożylnego (i objętych raportem z badania PASS), komitet zgadza się, że można usunąć warunek przeprowadzenia badania PASS w celu dalszego scharakteryzowania kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania, związanych z reakcjami nadwrażliwości, w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania ww. produktów leczniczych. Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC i uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną żelazo do podawania dożylnego pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia zmian do druków informacyjnych tj. usunięcie warunku dotyczącego przeprowadzenia badania PASS w celu scharakteryzowania kwestii dotyczących bezpieczeństwa związanych z reakcjami nadwrażliwości.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w październiku 2021 r.

Aklief (trifarotene), SE/H/1863

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego zawierającego jako substancję czynną trifaroten, wskazanego do stosowania w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego (*Acne vulgaris*) twarzy i lub tułowia, u pacjentów w wieku od 12 lat i starszych, w przypadku występowania licznych zaskórników, grudek i krost i obejmowała ocenę danych w okresie od 18 grudnia 2019 r. do 17 grudnia 2020 r. Trifaroten jest dostępny w postaci kremu o mocy 50 mcg/g; został dopuszczony do obrotu w procedurze zdecentralizowanej (19 grudnia 2019 r.) i aktualnie jest dostępny w 20 krajach.

Ekspozycję na trifaroten w badaniach klinicznych oszacowano na 5099 pacjentów. Ekspozycja na podstawie danych ze sprzedaży została oszacowana na 95224 pacjentów od czasu wprowadzenia produktu na rynek (93874 pacjentów w okresie raportowania).

W okresie sprawozdawczym nie pojawiły się żadne nowe dane dotyczące skuteczności trifarotenu. Nie wskazano również żadnych istotnych zidentyfikowanych ryzyk dla trifarotenu. Istotne potencjalne ryzyka są odpowiednio opisane w RMP i ChPL. W okresie sprawozdawczym nie uzyskano żadnych nowych istotnych informacji, które wpłynęłyby na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną trifaroten.

W świetle przedstawionych informacji uznano, że nie ma nowych istotnych informacji wpływających na ogólny profil bezpieczeństwa trifarotenu, a profil korzyści i ryzyka produktu leczniczego pozostaje bez zmian.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) w październiku 2021 r.

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

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in October 2021.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 27-30 września 2021 r.

Szczepionka przeciw COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana]), Vaxzevria - małopłytkowość immunologiczna (EPITT nr 19678)

- Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy zaktualizować o nowe informacje dotyczące małopłytkowości, w tym małopłytkowości immunologicznej. Dodatkowo w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy dodać małopłytkowość immunologiczną jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), Comirnaty – rumień wielopostaciowy (EPITT nr 19721)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działanie niepożądane występujące z nieznaną częstością: rumień wielopostaciowy.

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), Spikevax – rumień wielopostaciowy (EPITT nr 19720)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działanie niepożądane występujące z nieznaną częstością: rumień wielopostaciowy.

Piperacylina; piperacylina z tazobaktamem – limfocytopenia hemofagocytarna (EPITT nr 19676)

- Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL zaktualizowano o nowe informacje na temat limfocytopenii hemofagocytarnej (ang. Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH), która jest zespołem nieprawidłowej aktywacji immunologicznej zagrażającym życiu.

Warfaryna – nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi (EPITT nr 19652)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano ostrzeżenia na temat ostrego uszkodzenia nerek przebiegającego z nadmierną antykoagulacją i krwią w moczu oraz dodaniem nowego działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania tj. nefropatii związanej z lekami przeciwzakrzepowymi.

Materiały źródłowe:

1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1), 9 October 2017, EMA/827661/2011 Rev 1
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji wyraża swoją wdzięczność wszystkim osobom, które zgłaszają niepożądane działania leków. Zdajemy sobie sprawę, że przekazywanie opisów przypadków stanowi dodatkowe obciążenie i tak już bardzo zajętych lekarzy i innych osób wykonujących zawody medyczne. Doceniamy także wkład pacjentów i ich opiekunów w przesyłanie informacji o powikłaniach polekowych. Zgłoszenia te pozwalają poznać punkt widzenia chorych na stosowaną terapię. Jesteśmy wdzięczni za wszystkie dane, ale jednocześnie przypominamy, że nie możemy udzielać porad medycznych.

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

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

Na naszej stronie internetowej:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_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 reakcję niepożądaną, podane imię, nazwisko i dane do kontaktu osoby zgłaszającej przypadek, podpis - o ile zgłoszenie nie jest przekazywane elektronicznie. W przypadku leków biologicznych biopodobnych powinno się także podać nazwę firmową produktu leczniczego i numer serii.

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

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>.