

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 1/2017 (11)

Szanowni Państwo,

W bieżącym numerze Biuletynu zamieściliśmy dwa artykuły dotyczące zgłoszeń niepożądanych działań leków, jakie Urząd otrzymał w 2016 roku.

Pierwszy z nich dotyczy leków, po których najczęściej opisywane są reakcje niepożądane.

W drugim podaliśmy dane związane z realizacją nowych wymogów odnoszących się do leków biologicznych i biopodobnych, czyli podawania nazwy i serii zastosowanego produktu.

Okazało się, że numer serii uwzględniony jest w niewielkiej części zgłoszeń. Sytuacja ta po części wynika zapewne z braku dostępu do takich danych w chwili opisywania przypadku, a po części z braku wiedzy o potrzebie podawania tych informacji.

Trzeci tekst omawia różne narzędzia służące minimalizacji ryzyka i sam proces podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii.

Przygotowaliśmy także opisy kilku przypadków działań niepożądanych opisanych w piśmiennictwie.

Postanowiliśmy również w każdym numerze Biuletynu zamieszczać prośbę o zgłaszanie niepożądanych działań leków z podaniem podstawowych wskazówek – gdzie można znaleźć formularz i jak go wypełnić.

Liczymy na to, że przygotowane przez nas materiały przeczytacie Państwo z zainteresowaniem.

Prezes Urzędu

Grzegorz Cessak

Podejmowanie decyzji dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii

Decision making in pharmacovigilance

Agata Maciejczyk

Słowa kluczowe: nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, niepożądane działanie leku

Streszczenie: Monitorowanie spontaniczne jest najważniejszym działaniem w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednym z głównych ograniczeń tej metody jest niekompletność danych. Ważnym narzędziem służącym informowaniu o zagrożeniach jest zamieszczanie ostrzeżeń w czarnych ramkach. Nie opracowano niestety wytycznych kiedy takie ostrzeżenia usuwać. W przypadku leków stosowanych w ciężkich chorobach - takich jak talidomid czy lenalidomid, obarczonych jednocześnie ryzykiem ciężkich działań niepożądanych (teratogenność) kluczowe jest współpraca między podmiotami odpowiedzialnymi a organami kontroli leków w celu minimalizacji ryzyka (w tym przypadku uniknięcia wad płodu).

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reactions

Summary: Spontaneous reporting of adverse drug reactions is the cornerstone of pharmacovigilance. One of its main limitations is incomplete data. Box warning can be a powerful tool on communicating drug risks to physicians and patients. However, no guidelines on boxed warning removal currently exist. Lenalidomide and thalidomide are both important treatment for a variety of malignant conditions. For these and other teratogenic compounds to be use safely, it is crucial that the pharmaceutical industry and regular authorities work to minimize the risk of fetal exposure.

Wprowadzenie

Jedną z największych trudności przy podejmowaniu decyzji związanych z kwestiami bezpieczeństwa stosowania leków jest brak pełnej wiedzy. Doświadczenie pokazuje, że niektóre zagrożenia farmakoterapii wykrywamy po wielu latach od pierwszego zastosowania danego leku, chociaż zwykle profil reakcji niepożądanych udaje się poznać w ciągu pierwszych kilku lat od wprowadzenia leku na rynek.

Za każdym razem trzeba odpowiedzieć na pytanie:

- czy to już jest ten moment?
- czy zebrane dane pozwalają na podjęcie decyzji?
- czy dane są w pełni wiarygodne?
- czy nie trzeba ich uzupełnić?
- jakie kroki należy podjąć, by zebrać dane pozwalające na przeprowadzenie prawidłowej analizy?
- czy istnieją czynniki wpływające na niewłaściwą interpretację zgromadzonych informacji?
- jakie działania zaproponować, by zweryfikować hipotezę o istniejącym zagrożeniu?

Ocenę wartości leku prowadzi się przez cały czas jego stosowania. Służy temu m.in. wymóg przygotowywania dokumentów zbiorczych takich jak okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) czy plan zarządzania ryzykiem (RMP).

Analiza danych poprzedza też rejestrację produktu leczniczego.

Badania kliniczne i przedkliniczne

Konieczność prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wynika ze świadomości, że dane zebrane przed rejestracją leku są niepewne i niekompletne.

Wyników badań *in vitro* i na zwierzętach nie można w pełni przenieść na ludzi. Same badania kliniczne trwają za krótko, udział w nich bierze zbyt mało chorych, by uzyskać dane o rzadko występujących działaniach niepożądanych czy odległych skutkach terapii. Badania zwykle nie obejmują dzieci, osób w podeszłym wieku, kobiet w ciąży i karmiących, pacjentów cierpiących na kilka chorób, z nietypowym przebiegiem choroby itd.

Osoby podejmujące decyzję o dopuszczeniu produktu do lecznictwa wiedzą o tych ograniczeniach, zdają też sobie sprawę, że przynajmniej część nowo rejestrowanych leków stanowi postęp w terapii i przedłużanie samego procesu opóźnia dostęp do nowej opcji terapeutycznej. Jeżeli analiza danych pozwala na zdefiniowanie potencjalnych zagrożeń związanych z terapią, to już w momencie wydawania pozwolenia możliwe jest wydanie zalecenia podjęcia odpowiednich kroków, by konkretne ryzyko zbadać np. przeprowadzając badanie pójestacyjne.

Jeżeli jakieś ryzyko zostanie zidentyfikowane w czasie prowadzenia badań, to warunkiem rejestracji może być zaproponowanie działań pozwalających na ograniczenie ryzyka np. przygotowanie materiałów edukacyjnych – z podaniem ich zakresu tematycznego, listy odbiorców i ram czasowych na ich przygotowanie.

Pojedyncze przypadki działań niepożądanych

Po wprowadzeniu leku do obrotu, gdy jest on podawany znacznie szerszej populacji w porównaniu z grupami chorych uczestniczących w badaniach klinicznych stanowiących podstawę do rejestracji leku, zaczyna się żmudne zbieranie danych i weryfikacja czy profil bezpieczeństwa leku nie ulega zmianie w miarę ich gromadzenia. Od dziesięcioleci najbardziej efektywnym i najtańszym sposobem uzupełniania danych jest monitorowanie spontaniczne, czyli gromadzenie informacji o lekach przekazywanych przez osoby wykonujące zawody medyczne, a od kilku lat także od pacjentów i ich opiekunów. W ten sposób nadsyłane są do analizy dane o wszystkich stosowanych lekach, wszystkich pacjentach, w tym samym czasie.

Największą trudnością przy interpretacji danych jest ich niekompletność.

Z badania przeprowadzonego we Francji wynika, że tylko 1 na 8 opisów przypadków niepożądanych działań leków (ndl) można uznać za dobrze udokumentowany. Większość (68,5%) zawiera niepełny opis, a 18,8% oceniana jest jako słabo udokumentowana [1]. Problem ten nie dotyczy niestety tylko Francji, która ma zresztą jeden z lepszych systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Badanie z 2000 r. pokazało, że podobnie wygląda sytuacja odnośnie przypadków gromadzonych w bazie Światowej Organizacji Zdrowia - VigiBase. Dla przykładu tylko mniej niż połowa opisów zawiera informacje o dacie wystąpienia reakcji czy czasie terapii, a 11,5% i 10,5% opisów przekazanych odpowiednio w roku 1995 oraz 2000, zawierało dane o wskazaniu, które było powodem podania leku.

W innej analizie, której przedmiotem były dane zgromadzone w bazie Vigibase od 2007 do początku 2012 r. oszacowano, że dobrze udokumentowane zgłoszenia stanowiły 13% z ogólnej ich liczby.

Zgłoszenia takie mają małą wartość, ponieważ brak danych uniemożliwia ocenę związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją obserwowaną u pacjenta.

Lekarze ogólni stanowią główne ogniwo opieki zdrowotnej - zwykle do nich w pierwszej kolejności kie-

ruje się chory. Okazuje się jednak, że we Francji przekazują oni niewielką część opisów przypadków ndl (7% w 2014 r.). Można wymienić bardzo wiele przyczyn, dla których lekarze nie zgłaszają obserwowanych przez siebie ndl. Jednym z nich jest przekonanie, że wszystkie istotne ndl zostały zidentyfikowane przed podjęciem decyzji o rejestracji danego produktu. Innym jest niepewność, co do istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją. Lekarze uważają, że ndl można zgłosić tylko wówczas, gdy ma się pewność o istnieniu tego związku. Wśród innych powodów wymienić można brak czasu, a także niestety brak zaangażowania. We Francji, podobnie jak w Polsce, na lekarzach, stomatologach, pielęgniarkach, farmaceutach ciąży obowiązek prawny przekazywania informacji o ndl, a od 10 czerwca 2011 r. także pacjenci mają możliwość bezpośredniego zgłaszania ndl bez konieczności ich potwierdzenia przez osobę wykonującą zawód medyczny. Każdy zgłaszający we Francji ma do wyboru kilka dróg przekazu: tradycyjną papierową, on-line przez stronę <http://www.bip31.fr>, mailem lub faksem.

Jeżeli w opisie przypadku brakuje istotnych danych pracownik ośrodka monitorującego ndl zwraca się z prośbą o uzupełnienie informacji. Tak jak w innych państwach członkowskich, działający na tych samych zasadach i na podstawie zbieżnych przepisów, także we Francji do uznania zgłoszenia ndl za ważne z prawnego punktu widzenia wystarczy niewiele danych: dane osoby zgłaszającej, dane identyfikujące pacjenta (inicjały lub wiek lub grupa wiekowa lub płeć), wymieniona nazwa co najmniej jednego produktu leczniczego podejrzanego o wywołanie ndl, wymieniona chociaż jedna reakcja niepożądana.

Jednakże dobrze udokumentowany przypadek powinien zawierać również inne elementy: powód (wskazanie) podania leku/leków, opis stanu klinicznego pacjenta, współistniejące choroby, stosowane leki i inne metody terapii, wyniki badań, datę wystąpienia i ustąpienia reakcji, informację czy po zakończeniu bądź przerwaniu stosowania leku objawy ustąpiły, czy po ponownym podaniu leku znowu wystąpiło to samo ndl. Rzecz jasna nie zawsze te informacje są dostępne, ale ważne jest by te, którymi osoba zgłaszająca dysponuje, zostały podane.

Formularze zgłoszeniowe przewidują możliwość podania różnych informacji - oprócz pól, w których wymieniony został konkretny typ informacji przewidziane jest miejsce na informacje dodatkowe, opis, komentarz. Coraz częściej dyskutuje się nad rozszerzeniem rodzaju obowiązkowych danych. Wydaje

się, że osoby zgłaszające dostrzegają ten problem, o czym świadczyć może fakt, że przypadki dotyczące ciężkich ndl są częściej dobrze opisane w porównaniu z przypadkami wymieniającymi błahe reakcje.

Problem jakości danych podnoszony jest od dziesięcioleci. Obowiązujące standardy opisane zostały w wytycznych unijnych - Guidelines on good pharmacovigilance practices - GVP w module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. W niniejszym dokumencie zwraca się m.in. uwagę na wyjaśnienie pojawienia się danej reakcji - czy spowodował ją lek czy np. może być ona objawem choroby. Gdyby bazy, gromadzące przecież ogromną i stale zwiększającą się liczbę danych zawierały dobrze udokumentowane przypadki, to stwarzałyby to możliwość wykrywania wielu czynników wpływających na pojawienie się niepożądanego efektu. Można tu wspomnieć chociażby o wykryciu potencjalnych interakcji lekowych.

Innym ważnym obszarem jest wykrywanie chorób czy dolegliwości będących rezultatem podawania leku. Od dawna wiadomo, że ndl stanowią jedną z przyczyn hospitalizacji (około 5%). Takie dane przytaczano jako powód wprowadzenia w 2012 roku nowych przepisów unijnych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Z danych opublikowanych już w 2004 roku, opartych o analizę dotyczącą ponad 18 000 brytyjskich pacjentów hospitalizowanych z powodu ndl, ponad 2% z nich zmarła [1]. Tym samym w analizie przyczyn dolegliwości obserwowanych u chorego lekarze powinni brać pod uwagę czynnik jatrogeny - lek.

Osoba zajmująca się oceną związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją niepożądaną chciałaby dysponować pełnymi danymi i byłaby zadowolona z rozszerzenia katalogu obowiązkowych danych. Może więc dziwić dlaczego przez wiele lat wymogi w tym względzie nie zostały zmienione.

Przyczyną jest obawa, że zwiększenie wymagań w odniesieniu do zgłaszających zniechęci ich do przekazywania opisów przypadków. Głównym niebezpieczeństwem z tym związanym jest przeoczenie nowych zagrożeń farmakoterapii.

Z drugiej strony brak wyczerpujących informacji uniemożliwia rzetelną ocenę związku przyczynowo-skutkowego. Pojedyncze przypadki podlegają potem ocenie zbiorczej. Opisy niepełne są bezwartościowe i nie mogą zostać włączone do analizy.

Dokumenty zbiorcze

Korzystając ze zgromadzonych pojedynczych przypadków działań niepożądanych przygotowuje się ocenę profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie opracowuje się w celu odpowiedzi na pytanie, czy w świetle zebranych danych zmienił się profil bezpieczeństwa leku, a jeżeli tak, to czy należy zaproponować jakieś działania np. dokonać zmian w informacji o leku.

Dokumentem skupionym na ocenie zagrożeń przypisywanych danemu leкови jest plan zarządzania ryzykiem, w którym opisuje się zidentyfikowane ryzyka, wymienia te, które uznaje się za istotne, definiuje się potencjalne ryzyka oraz wskazuje na obszary niewiedzy. Jeżeli jest to możliwe to proponuje się podjęcie odpowiednich kroków, mających ryzyko wyeliminować lub chociaż zmniejszyć. Gdy nie ma takiej możliwości, należy podejmować starania by ryzyka były znane przede wszystkim osobom ordynującym dany lek, ale też pacjentom czy ich opiekunom.

W najgorszym wypadku, gdy nie można ograniczyć zagrożenia, lekarz w porozumieniu z pacjentem podejmuje świadomą decyzję opartą na faktach decydując się bądź rezygnując z podania danego leku.

Rzadko kiedy mamy do czynienia z sytuacją jednoznaczną, gdy ryzyko zostało zidentyfikowane, powiązane z lekiem, potwierdzone przypadkami klinicznymi. Dotyczy to na przykład leków o udowodnionej teratogenności. Leki takie podaje się kobietom w wieku rozrodczym wówczas, gdy inne, bezpieczniejsze, nie są skuteczne lub nie można ich podać z innych względów (przeciwwskazania, brak tolerancji). W przypadku decyzji o ich podaniu podejmuje się kroki eliminujące do minimum prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.

Najbardziej znanym przykładem jest izotretinoina, lek stosowany w ciężkich postaciach trądziku opornych na leczenie standardowe. Wiedza o potencjalnym działaniu teratogennym tej substancji znana jest od dziesięcioleci i od wielu lat prowadzony jest program zapobiegania ciąży. Obowiązuje on również w Polsce i polega na edukacji pacjentek. Przekaz dotyczy stosowania skutecznych metod antykoncepcji, wydawania recepty tylko na jedno opakowanie leku po uprzednim wykonaniu przez pacjentkę próby ciąży i upewnieniu się o jej negatywnym wyniku, ostrzeżenia przed zostaniem dawcą krwi w okresie leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu. Działaniom edukacyjnym towarzyszą działania formalne m.in. wymóg podpisania przez

pacjentkę oświadczenia o zapoznaniu się z wszystkimi ograniczeniami, jakie narzuca terapia. Zakaz zostania dawcą krwi dotyczy w oczywisty sposób także mężczyzn leczonych izotretinoiną. Prowadzone od czasu do czasu analizy wskazują, że program ten nie jest w pełni skuteczny i ciągle zdarzają się przypadki zajścia w ciążę podczas terapii, stawiając kobietę przed dramatycznym wyborem.

Widać zatem, że podejmowane działania nawet w przypadku pełnej wiedzy o leku i proponowanie kroków mających zapewnić bezpieczne leczenie potrafi zawieść. Zwykle zawodzą ludzie nie stosując się dokładnie do zaleceń. Nawet wówczas nie można przejść nad tym faktem do porządku dziennego. Obowiązkiem firmy farmaceutycznej będącej właścicielem produktu stanowiącego zagrożenie, a także organu kontroli leków jest analiza błędów i taka modyfikacja działań, by zagwarantować ich pełną skuteczność. Udało się to w odniesieniu do talidomidu i lenalidomidu.

W bieżącym roku przedstawiono wyniki analizy dotyczącej programu zapobiegania ciąży dla tych leków [2]. Wiedza na temat teratogenności talidomidu wydaje się powszechna i hasło „tragedia talidomidowa” wielu ludzi potrafi powiązać z przyjściem na świat dzieci z charakterystycznymi wadami wrodzonymi, przede wszystkim niedorozwojem lub brakiem kończyn (fokomelia, amelia). Po odkryciu tej własności talidomidu został on wycofany z lecznictwa w Europie (talidomid nie uzyskał rejestracji w Stanach Zjednoczonych). Historia talidomidu pokazuje zresztą, że uczymy się na błędach. Początkowo otrzymano go jako racemat. Wówczas nie wiadano, że jeden z nich ma działanie lecznicze (R), a drugi (S) jest silnym teratogenem, działającym na DNA płodu oraz hamującym angiogenezę. Następnie ustalono, który enancjomer ma działanie teratogenne i opracowano syntezę asymetryczną, prowadzącą do otrzymania tylko enancjomeru R. Okazało się jednak, że *in vivo* związek ten ulega stopniowej racemizacji. Talidomid jest nietypowym teratogenem, bo wywołuje wady tylko u naczelnych. Stąd przeprowadzenie badań na typowych zwierzętach doświadczalnych nie ujawnia tego zagrożenia.

W roku 1998 talidomid został wprowadzony do lecznictwa amerykańskiego we wskazaniu guzowata postać trądu, a w roku 2006 zarejestrowano preparat Thalomid Celgen we wskazaniu: nowo zdiagnozowane przypadki szpiczaka mnogiego (w połączeniu z deksametazonem).

W tym samym czasie zarejestrowany został lek z tej samej grupy - lenalidomid (pod nazwą Revlimid) we

wskazaniach: nieleczony szpiczak mnogi, który nie kwalifikuje się do przeszczepu, leczenie w połączeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, anemia zależna od przetoczeń w przebiegu zespołu mielodysplastycznego, o niskim lub pośrednim ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe, chłoniak z komórek płaszczka.

Od 2007 roku przepisy amerykańskie wymagają od wnioskodawcy ubiegającego się o zarejestrowanie produktu przedstawienia programu oceny ryzyka i strategii ograniczenia ryzyka (REMS – *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Program REMS ma za zadanie upewnienie się, że poprzez wprowadzenie działań zmniejszających ryzyko korzyści ze stosowania leku przeważają nad ryzykiem terapii. Wszystkie programy REMS zawierają kalendarz przedstawienia oceny. FDA może wymagać podania planu komunikacji, przewodnika leczenia, przedstawienia systemu wdrożenia proponowanych działań, dokumentu dla pacjenta, który pozwoli na kontrolę, że lek jest stosowany w bezpieczny sposób (ETASU - *elements to assure safe use*).

Program REMS dla talidomidu i lenalidomidu stawia sobie dwa cele: zapobieżenie ekspozycji płodu na lek oraz poinformowanie osób przepisujących lek oraz pacjentów, farmaceutów o istotnych zagrożeniach i warunkach podawania zapewniających bezpieczne stosowanie leku.

By osiągnąć ten cel niektóre kluczowe informacje powtarzane są przez lekarza przy okazji każdej wizyty pacjenta. Przekaz może być zróżnicowany, gdy kierowany jest do danych grup chorych, ale zawsze zawiera ostrzeżenie o ryzyku rozwoju wad płodu, konieczności stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży, zwrócenia uwagi, by nie odstępować leku innym a nieużyty lek ma być zwrócony lekarzowi oraz uświadomienie, że nie można być dawcą krwi czy spermy. Jednym z podejmowanych kroków w ramach ETASU jest upewnienie się, że pacjent otrzymuje lek wyłącznie po potwierdzeniu przyswojenia wiedzy i zrozumienia zagrożeń i zgody na dalsze uczestnictwo w szkoleniach i przestrzegania zasad zapewniających eliminację ryzyka. Pacjenci otrzymują materiały na piśmie w postaci broszury.

Przewidziano także formularz PPAF (*patient-physician agreement form*), który jest podpisywany przez pacjenta i odsyłany do firmy Celgene. Formularz ten zawiera, oprócz zgody pacjenta, jego dane demogra-

ficzne i diagnozę zapisaną w postaci międzynarodowego kodu chorób (ICD). Odpowiednią broszurę otrzymują także lekarze, by upewnić się, że posiadają odpowiedni zasób wiedzy przed rozpoczęciem leczenia pacjenta i że właściwe informacje będą przekazywać podczas kolejnych wizyt chorego.

Pacjenci otrzymują także broszurę na temat antykoncepcji. Wszystkie materiały przekazywane pacjentom dostępne są na stronie internetowej <http://www.revlimidrems.com> oraz <http://www.thalidomidrems.com>. Każdy z pacjentów rozpoczyna leczenie dopiero wówczas, gdy otrzyma i potwierdzi, że zapoznał się i zrozumiał przekaz zawarty w broszurach. Musi także wyrazić zgodę na powtarzające się działania edukacyjne. Działania te prowadzone są z różną częstością w zależności od pacjentów. Obowiązkowe działania obejmują chłopców, mężczyzn, dziewczynki przed okresem pokwitania, kobiety w wieku rozrodczym - w odstępach półrocznych oraz kobiety niemogące zajść w ciążę w odstępach 6 miesięcznych. Liczba i rodzaj zadawanych pacjentom pytań jest inna dla różnych kategorii pacjentów. Sprawdzenie wiedzy mężczyzn i kobiet z potencjałem rozrodczym obejmuje pytania z zakresu stosowanej antykoncepcji i dzielenia się lekiem z innymi. Kobietom zadawane jest pytanie, czy akceptują proponowane w ramach REMS metody antykoncepcji i upewnienie się, że pacjent rozumie zagrożenie urodzenia dziecka z wadą. Pytania zadawane lekarzom dotyczą porad dla pacjentów odnośnie antykoncepcji, testów ciążowych i przepisywania leku. Dodatkowo część pacjentów uczestniczy w obserwacji/badaniu pozwalającym na weryfikację i zrozumienie przekazywanych treści i przestrzegania wskazań właściwego postępowania.

Do programu REMS włączono 73 645 pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem. Spośród nich 2790 osób (3,8%) uczestniczyło dobrowolnie w badaniu obserwacyjnym. W grupie tej zasad dotyczących kontroli urodzeń przestrzegało ponad 90% uczestników. Liczba ta nie ulegała zmniejszeniu z biegiem czasu np. na początku stosowania leku 96,3% chorych przestrzegało zaleceń, a po trzech miesiącach stosowania 96,4%. Ponad 98,2% pacjentów wiedziało że talidomid i lenalidomid może spowodować wady płodu. Informacja na temat teratogenności leku była powtarzana podczas wizyt. Natomiast informacja o tym, że niezutyty lek należy zwrócić do lekarza nie była powtarzana i świadomych tego zalecenia było 87,1%.

Wydaje się, że przy interpretacji wyników skuteczności programów należy wziąć pod uwagę wiek pacjentów. W przypadku wspomnianego programu do-

tyczącego izotretinoiny pacjentami są głównie osoby młode, natomiast lenalidomidem i talidomidem leczone są przede wszystkim osoby starsze. Tylko 2216 kobiet (6,7%) objętych programem znajdowało się w wieku rozrodczym. Nie umniejsza to wartości samego programu edukacyjnego dla obu tych leków, przeprowadzanego w taki sposób, by wszyscy pacjenci zrozumieli przekaz i utrwalili wiadomości poprzez ich kilkukrotne powtarzanie.

Trzeci lek z grupy talidomidu - pomalidomide, wprowadzony do leczenia amerykańskiego w roku 2013 do leczenia szpiczaka mnogiego podlega tym samym zasadom REMS co pozostałe leki. Można zatem przypuszczać, że program edukacyjny okaże się równie skuteczny.

Przypadek talidomidu jako symbolu tragicznych w skutkach działań niepożądanych jest powszechnie znany. Lenalidomid w trakcie prowadzonych badań przedklinicznych wywoływał wady wrodzone takie jak talidomid u doświadczalnych zwierząt (małpy).

Programy prowadzone przez 18 lat przez firmę Celgene spowodowały, że w tym czasie nie urodziło się żadne dziecko z wadą u kobiet leczonych tymi produktami.

Z badania przeprowadzonego w USA dotyczącego ponad 6 milionów kobiet będących w wieku rozrodczym i stosujących doustną antykoncepcję wynika, że tylko 59,8% z nich stosowało się ściśle do zaleceń dotyczących zapobiegania ciąży z powodu przyjmowania leku o udowodnionym potencjale teratogenym. W świetle tych wyników rezultaty osiągnięte w programach przeprowadzanych przez firmę Celgene można uznać za spektakularny sukces.

Inne działania służące bezpieczeństwu farmakoterapii

Komunikaty bezpieczeństwa

W sytuacjach szczególnych, wymagających szybkiego powiadomienia wysyła się komunikaty bezpieczeństwa. W związku z tym, że nie jest to działanie rutynowe, należy zadbać, by nie było nadużywane. Przed podjęciem decyzji należy się zastanowić, czy upowszechnienie informacji jest faktycznie konieczne. Część komunikatów dotyczy np. informacji o leku znanej i opisanej w charakterystyce produktu leczniczego, a intencją opracowującego komunikat jest jej przypomnienie. Nie zawsze wiadomo, jaka jest wiedza na ten temat odbiorcy i z powodu tej niewiedzy podejmuje się decyzję o wysłaniu komunikatu „na wszelki wypadek”. Nie zawsze znane jest uzasadnienie opracowania komunikatu. Jeżeli np. komunikat

o prawidłowym przygotowaniu produktu, poprzedziły przypadki błędów w podaniu leku, które pociągnęły za sobą niepożądane reakcje, to nie ma wątpliwości, że komunikat wart jest wysłania.

Ostrzeżenia w czarnej ramce

Jednym ze sposobów zwrócenia uwagi na zagrożenia związane z podawaniem danego leku jest zamieszczenie takiej informacji na początku charakterystyki produktu leczniczego i ulotki - ostrzeżenia w czarnej ramce. Jak oceniła amerykańska FDA w ostatnich latach liczba tego typu ostrzeżeń wzrasta [3]. Dzieje się tak, ponieważ badania stanowiące podstawę do zarejestrowania leku trwają zbyt krótko, by poznać w pełni profil bezpieczeństwa danego produktu. Zdarzają się też przypadki, gdy ryzyko opisane w „czarnej ramce” przy dłuższej obserwacji nie znajduje oparcia w faktach. Wówczas informacja powinna zostać usunięta.

Ostrzeżenie w czarnej ramce jest tylko jednym z narzędzi jakimi dysponuje FDA w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka związanego z lekami. Wystarczy wymienić nałożenie na podmiot odpowiedzialny obowiązku wykonania dodatkowych badań, rozesłanie komunikatu tzw. Dear Doctor Letter, rozpowszechnienie materiałów edukacyjnych przygotowywanych w ramach REMS. W przypadku wykrycia nowych zagrożeń wprowadza się zmiany w informacji o leku. Gdy zagrożenie towarzyszące terapii może być istotne i groźne w skutkach, stanowi to podstawę do podjęcia decyzji o zamieszczeniu ostrzeżenia w czarnej ramce. Narzędzie to wprowadzono w USA pod koniec lat 70-tych. Na przykład w czarnej ramce zamieszczono ostrzeżenie o ryzyku samobójstw dzieci i nastolatków, związane ze stosowaniem u nich leków przeciwdepresyjnych. W wyniku dotarcia do lekarzy z tą informacją przepisywanie antydepresantów pacjentom z tej grupy wiekowej zmalało.

Przykładem informacji w czarnej ramce może być także ostrzeżenie o ryzyku zaburzeń psychicznych w tym ryzyka samobójstw, zmian zachowania i nastroju u pacjentów stosujących wareniklinę w celu odzwyczajania się od palenia tytoniu. Ostrzeżenie (z roku 2009) zawierało także rekomendację ścisłej obserwacji pacjentów. REMS dla warenikliny zakładał przygotowanie przewodnika dla pacjentów oraz przeprowadzenia randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, mających na celu lepsze oszacowanie ryzyka terapii tym lekiem. W ciągu 5 lat zebrano dodatkowe dane, które stawiały pod znakiem zapytania zasadność dotychczasowych ostrzeżeń. Podmiot odpowiedzialny zaproponował w kwietniu 2014 r.

wprowadzenie zmian w drukach, których podstawą były dane z przeprowadzonych 5 retrospektywnych badań obserwacyjnych (prowadzonych przez okres 1 do 3 miesięcy), porównujących wareniklinę z bupropionem we wskazaniu odzwyczajania się od palenia tytoniu. W badaniach nie wykryto zależności pomiędzy stosowaniem warenikliny a występowaniem u pacjentów zaburzeń psychicznych. Pomimo tego, że badania te nie wykluczały uczestnictwa pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, to jednak dopatrzone się w nich uchybień metodologicznych m.in. faktu, że w czasie prowadzenia badań była już rozpowszechniona szeroko informacja o zagrożeniu wystąpienia takich zaburzeń i można było przypuszczać, że wpływało to na selekcję chorych i nieprzepisywanie leku pacjentom obciążonym czynnikami ryzyka. W październiku komitet doradczy FDA Psychopharmacology Drugs and Risk Management Advisory Committee nie podjął decyzji o wycofaniu ostrzeżenia w czarnej ramce i zaproponował ponowną ocenę problemu po poznaniu wyników toczących się jeszcze randomizowanych badań klinicznych.

W grudniu 2016 r. FDA po zapoznaniu się z wynikami badania, podjęła decyzję o usunięciu ostrzeżenia w czarnej ramce. W komunikacie napisano, że ryzyko ciężkich ndl dotyczących zaburzeń nastroju, zachowania i myśli samobójczych jest mniejsze niż uprzednio oceniano. Jednocześnie usunięto ostrzeżenie w czarnej ramce dla leku Zyban (bupropion), stosowanego także w odzwyczajaniu się od palenia tytoniu. Uaktualniono także informacje o obu lekach uwzględniając dane z badania klinicznego.

Przykładem usunięcia ostrzeżenia w czarnej ramce jest informacja o rosiglitazonie, zarejestrowanym przez FDA w roku 1999 do leczenia cukrzycy typu 2. Druki informacyjne zawierały (ale nie w czarnej ramce) ostrzeżenie, że na podstawie badań przedklinicznych można wnioskować o ryzyku niewydolności serca. Po kilku latach obecności leku na rynku w roku 2007 opublikowano metaanalizę 42 badań klinicznych (średnia długość badania 6 miesięcy), wykazującą zwiększenie częstości incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych leczonych rosiglitazonem w porównaniu do grupy placebo.

Po zapoznaniu się z tymi danymi FDA zaleciła wprowadzenie ostrzeżenia w czarnej ramce, oraz w ramach REMS wprowadzenie rejestru pacjentów leczonych rosiglitazonem.

Wyniki dalszych badań stały w sprzeczności z poprzednimi. Najbardziej przekonujące było rando-

mizowane otwarte badanie o akronimie RECORD, w którym porównano rosiglitazon ze standardową terapią (metformina, sulfonilomocznik). Badanie nie wykazało zwiększenia ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych przez rosiglitazon. W związku z tym FDA zdecydowała o wycofaniu ostrzeżenia w czarnej ramce.

W przypadku ostrzeżeń w czarnej ramce należy się liczyć, że każdy przypadek jest nieco inny, może opierać się na dowodach o różnym stopniu pewności/wiarygodności. Z jednej strony trudno wypracować jednolite kryteria zamieszczania i usuwania ostrzeżeń, szczególnie tych w czarnej ramce. Z drugiej strony niepewność danych nasuwa pytanie, czy informacje są wystarczająco wiarygodne, by na ich podstawie podejmować decyzje terapeutyczne. Nie trzeba uzasadniać, że najlepiej byłoby dysponować wynikami badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, przez odpowiednio długi czas, odpowiednio liczebnych. Nie zawsze jest to możliwe. Jeżeli lek stosowany jest rzadko, przez małą populację pacjentów, a przedmiotem zainteresowania jest

rzadko występujące działanie niepożądane, potrzeba lat obserwacji, by zebrać odpowiednie dane. Trzeba też wspomnieć, że grupa chorych uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych może nie być reprezentatywna dla populacji chorych. Wydaje się, że przy podejmowaniu decyzji o zamieszczeniu informacji w czarnej ramce, ale też ich usuwaniu pomocne byłoby opracowanie wytycznych, kiedy takie działania podejmować.

Piśmiennictwo:

1. Durrieu G et al.: Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf.* (2016) 39:1189-1195
2. Brandenburg N.A. et al. Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide; Patient Comprehension and Knowledge Retention. *Drug Saf.* 10 January 2017
3. Yeh J.S. et al. Ethical and Practical Consideration in Removing Black Box Warning from Drug Labels. *Drug Saf.* (2016) 39: 709-714

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.

Agata Maciejczyk

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

Leki biologiczne i biopodobne - zgłaszanie działań niepożądanych

Biologics - adverse drug reactions reporting

Agata Maciejczyk

Słowa kluczowe: leki biologiczne, numer serii, nazwa firmowa leku

Streszczenie: Nazwy firmowe leków biologicznych są dobrze identyfikowane, ale numery serii nie są zgłaszane w wystarczającym stopniu.

Key words: biologics, batch number, brand name

Summary: Brand names identification is well established for biologics in Dutch and in Poland, but batch numbers are poorly recorded.

Wszystkie leki podlegają tym samym wymogom w odniesieniu do zgłaszania działań niepożądanych. W przepisach zdefiniowano zarówno wartość jak i terminy przekazania opisu przypadku. Jednak leki biologiczne i biopodobne stanowią szczególną kategorię produktów.

Przypomnijmy, że lek biologiczny zawiera jedną lub więcej substancji czynnych wytwarzanych przez organizm żywy lub pochodzący z organizmu żywego. Częsteczki substancji czynnych mają większe rozmiary i większy stopień złożoności, w porównaniu z innymi kategoriami leków. Struktura cząsteczek oraz sposoby ich wytwarzania mogą być przyczyną zmienności tej samej substancji czynnej, szczególnie pomiędzy różnymi partiami leku. Jest zrozumiałe, że leki biopodobne nie są tym samym, co leki biologiczne, chociaż wytwarzane są w celu uzyskania podobieństwa do już istniejącego leku biologicznego. Podobnie jak lek biologiczny - referencyjny, lek do niego biopodobny wykazuje pewną zmienność. Lek biopodobny stosowany jest w tych samych wskazaniach i dawkach co lek biologiczny - referencyjny.

By lepiej poznać potencjalne różnice pomiędzy lekami biologicznymi i lekami do nich biopodobnymi wprowadzono dodatkowy wymóg przy zgłaszaniu niepożądanych działań leków tych kategorii produktów. W przepisach europejskich znalazł się zapis o konieczności podawania nazwy firmowej produktu (nie tylko nazwy międzynarodowej, powszechnie stosowanej) ale także i numeru serii.

Artykuł 36g.1. Ustawy Prawo farmaceutyczne precyzuje, że „podmiot odpowiedzialny, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest obowiązany do...

12) monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w odniesieniu do.....

c) biologicznych produktów leczniczych - przez dokonanie zgłoszenia zawierającego nazwę i numer serii tych produktów.

Należy zwrócić uwagę, że przepis dotyczący minimum informacji, bez których opis przypadku jest nieważny z prawnego punktu widzenia, nie zawiera zapisu o konieczności wpisania powyższych danych w odniesieniu do leków biologicznych/biopodobnych.

Ma to wymiar praktyczny. Lekarz przepisujący lek wie, jaki lek zaleca, ale nie ma już informacji, jakiej serii produkt otrzyma pacjent w aptece. Chory zgłaszając działania niepożądane nie przynosi ze sobą opakowania leku. Informacja taka byłaby łatwiejsza do pozyskania w przypadku produktów stosowanych w lecznictwie zamkniętym. Oprócz opisanych powyżej trudności lekarze i inne osoby wykonujące zawód medyczny musiałyby wiedzieć o potrzebie wpisywania takich danych w zgłoszeniu.

O tym, że podawanie nazwy firmowej produktu i numeru serii jest możliwe zaświadcza w polskich warunkach przykład szczepionek. Tylko w wyjątkowych przypadkach w zgłoszeniach dotyczących szczepień brak tych danych. Natomiast w przypadku innych leków biologicznych sytuacja przedstawia się inaczej. Dokonaliśmy przeglądu danych z ubiegłego roku odnoszących się do monitorowania spontanicznego czyli zgłoszeń przekazywanych przez osoby wykonujące zawód medyczny. Analiza nie objęła przypadków niepożądanych odczynów poszczepiennych przekazywanych przez stacje sanitarno-epidemiologiczne.

W roku 2016 otrzymaliśmy ogółem 2585 zgłoszeń od lekarzy i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej, w tym 128 zgłoszeń opisujących niepożądane działania związane ze stosowaniem leków biologicznych/biopodobnych. Zgłoszenia te stanowiły 4,95% wszystkich opisów przypadków nadesłanych z tego źródła.

Zgłaszający w większości przypadków wymieniali nazwę firmową produktu. Tylko w 12 opisach podano jedynie nazwę międzynarodową. Tym samym w 90,62% zgłoszeń podano nazwę firmową leku. Należy jednak przypuszczać, że wynika to przede wszystkim z faktu, że do wielu leków biologicznych nie ma jeszcze leków biopodobnych - są stosunkowo niedawno wprowadzone do leczenia i obejmuje je ochrona patentowa. Jeżeli chodzi o numer serii - to została ona podana w 17 przypadkach, co stanowi 12,28% wszystkich zgłoszeń dotyczących leków biologicznych.

Tego typu analizę przeprowadzono w Holandii. Dotyczyła ona dłuższego przedziału czasowego - lat 2009-2014. W tym czasie do ośrodka holenderskiego Lareb przekazano w tym 43 907 zgłoszeń, z czego 1523 dotyczyło rekombinowanych leków biologicznych. W przypadku tych opisów w 76% przypadków podano nazwę firmową leku, a w 5% przypadków podano numer serii leku.

Nie można porównywać danych z Polski z danymi holenderskimi. Badanie holenderskie oparte było na ankiecie wypełnianej przez farmaceutów pracujących w szpitalach, a nie tylko na zgromadzonych zgłoszeniach - jak w przypadku Polski. Dotyczyło tylko części produktów biologicznych (produktów biologicznych rekombinowanych). Objęło też 6-krotnie dłuższy czas obserwacji. Wnioski z obu analiz są jednak podobne. Zarówno w przypadku Polski jak w przypadku Holandii zgłoszenia numeru serii dokonywane są bardzo rzadko i wymaga to zmiany - o ile chcemy prowadzić obserwacje pozwalające na porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych i biopodobnych stosowanych w codziennej praktyce klinicznej.

Materiały źródłowe:

1. Klein K. i WSP.: Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information- Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports. Drug Saf. (2016) 39:185-192

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.

Agata Maciejczyk

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

Produkty lecznicze bądź substancje czynne, po których najczęściej zgłaszano działania niepożądane do Urzędu Rejestracji w 2016 roku

Medicinal products or active substances, the most frequently reported adverse reactions to the Office for Registration of Medicinal Products, Medicinal Devices and Biocidal Products in 2016

Ewa Szepietowska

Słowa kluczowe: nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgłoszenie pojedynczego przypadku, niepożądane działanie leku (ndl)

Streszczenie: Artykuł przedstawia analizę produktów leczniczych bądź substancji czynnych po których najczęściej zgłaszano działania niepożądane. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane nadesłane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w roku 2016. Najwięcej zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych dotyczyło szczepionek stanowiących 17,23% ogółu wszystkich zgłoszeń.

Key words: pharmacovigilance, individual case safety reports (ICSR), adverse drug reaction (ADR)

Summary: The article presents an analysis of medicinal products or active substances after which the most frequently reported adverse drug reaction. The analysis was based on data submitted to the Pharmacovigilance Department in 2016. Most notifications of ADR related to vaccines representing 17.23% of all applications.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji otrzymuje zgłoszenia o wystąpieniu niepożądanych działań leków (ndl) od:

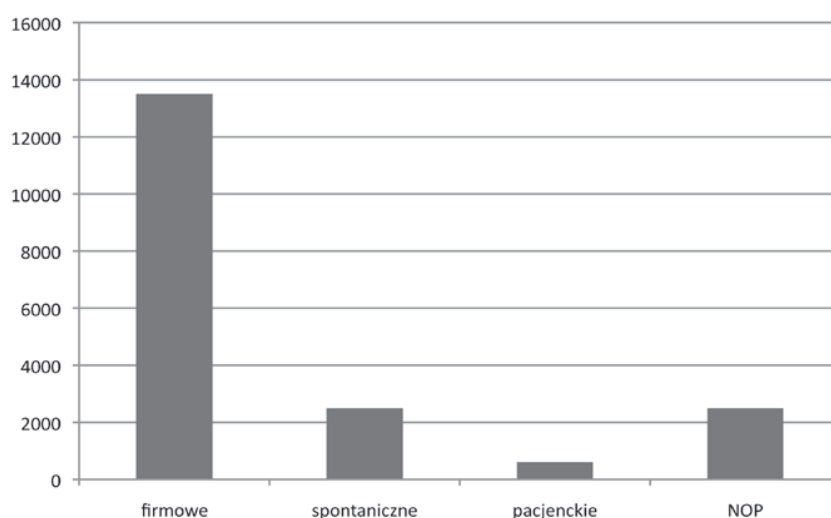
- podmiotów odpowiedzialnych,
- osób wykonujących zawód medyczny,
- pacjentów i ich przedstawicieli ustawowych lub opiekunów faktycznych oraz od
- innych organów administracji publicznej (stacji sanitarno-epidemiologicznych).

Do Departamentu w roku 2016 wpłynęło 19373 zgłoszeń opisujących powikłania polekowe. Zgłoszenia te zostały podzielone na grupy w zależności od źródła pochodzenia zgłoszenia:

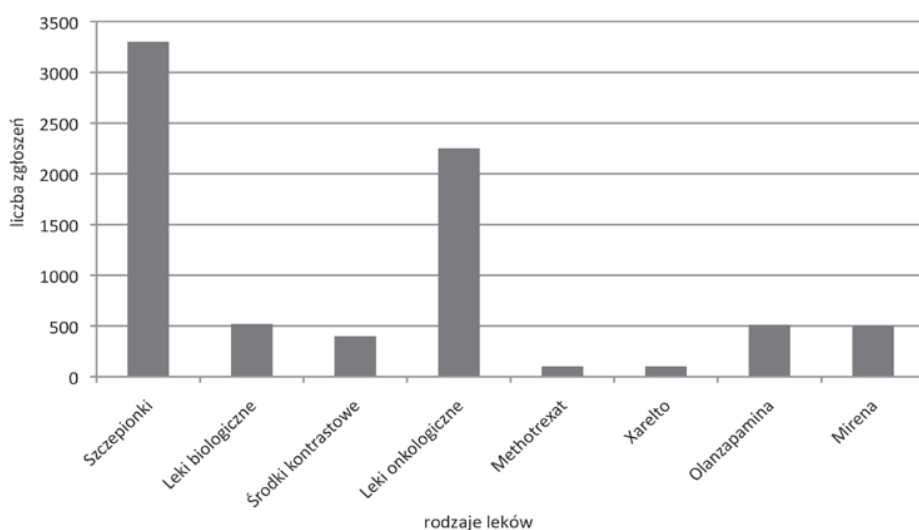
- firmowe (podmioty odpowiedzialne),
- spontaniczne (osoby wykonujące zawód medyczny),
- pacjenckie (pacjenci, ich przedstawiciele ustawowi lub opiekunowie faktyczni) oraz
- kopie niepożądanych odczynów poszczepiennych przeka-

zywanych przez stacje sanitarno-epidemiologiczne. (Głównym odbiorcą informacji o odczynach poszczepiennych jest Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny.)

Zgłoszenia firmowe stanowiły ok. 70%, zgłoszenia spontaniczne oraz zgłoszenia NOP po ok. 13%, zgłoszenia pacjenckie ok. 3% ogółu wszystkich zgłoszeń. Pomimo tego, że liczba zgłoszeń rośnie z roku na rok i tak jest ona ciągle zbyt mała, jeżeli weźmiemy pod



Rycina 1. grupy zgłoszeń ndl do URPL, WMiPB w zależności od źródła



Rycina 2. Produkty lecznicze po których najczęściej zgłaszano działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w 2016 roku

uwagę populację Polski, liczbę osób zobowiązanych do zgłaszania ndl oraz liczbę stosowanych leków.

Od lat najwięcej zgłoszeń Urząd otrzymuje od firm farmaceutycznych; podobną liczbę zgłoszeń z monitorowania spontanicznego, przekazywanych przez osoby wykonujące zawód medyczny i zgłoszeń NOP. Widać natomiast wyraźną tendencję wzrostu liczby opisów przypadków nadsyłanych przez pacjentów. Pacjenci i ich opiekunowie uzyskali możliwość bezpośredniego przekazywania zgłoszeń dopiero pod koniec listopada 2013 r. W roku 2014 Urząd otrzymał niewiele zgłoszeń, w 2015 - 420, w 2016 - 615, a w ciągu niecałych dwóch miesięcy bieżącego roku 126. Podjęto próbę przeanalizowania, po jakich lekach nadesłano najwięcej zgłoszeń. Okazało się, że były to szczepionki i leki onkologiczne, a jeżeli chodzi o konkretne produkty to olanzapina, Mirena, Xarelto i metotreksat.

Trudno dopatrzeć się w tych wynikach jakiś prawidłowości. Jeżeli chodzi o szczepionki, to można pokusić się o wytłumaczenie dużej liczby NOP innym systemem przekazywania danych (sanepidy) oraz obowiązkowi wykonywania wielu szczepień.

Opisy powikłań po chemioterapii pochodzą z kilku ośrodków i tylko z nich nadsyłane są wszystkie zauważone ndl. Jest to prawdopodobnie wymóg administracyjny przestrzegany w tych placówkach.

O metotreksacie pisaliśmy już niejednokrotnie. Podawanie metotreksatu w programach lekowych dotyczących leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów wiąże się z obowiązkiem zgłaszania ndl, jeżeli lekarz podejmuje decyzję o koniecz-

ności zmiany leku z metotreksatu - z powodu złej tolerancji lub braku jego skuteczności- na inny lek. Przez kilka lat opisy przypadków ndl związanych ze stosowaniem metotreksatu stanowiły duży odsetek wszystkich zgłoszeń z monitorowania spontanicznego. Widać zatem, że wprowadzenie wymogu dotyczącego zgłaszania powikłań po jednym leku zmieniło w znaczący sposób profil zgłoszeń, co pokazuje jak mało stabilny jest system monitorowania

ndl w naszym kraju.

Trzeba pamiętać, że liczba zgłoszeń nie świadczy o wielkości zagrożenia. Po pierwsze tylko niewielka część obserwowanych powikłań jest opisywana i przekazywana do odpowiednich instytucji. Oprócz tego liczbę zgłoszeń zawsze trzeba skonfrontować z wielkością zużycia leku - a ponieważ takie dane rzadko bywają dostępne to przynajmniej z wielkością sprzedaży leku. Pozwala to na bardzo zgrubne oszacowanie częstości zgłoszeń - ile opisów przypadków przypada na x sprzedanych opakowań. Nie daje to w żadnej mierze możliwości obliczenia częstości występowania danego powikłania, ale chociaż wiadomo, czy 1 przypadek konkretnej reakcji przypada np. na 1000 czy 1000 000 sprzedanych opakowań.

Ważnym czynnikiem wpływającym na liczbę zgłoszeń jest zakres stosowania leku. Nie trzeba uzasadniać, że szybciej możemy się spodziewać zgłoszeń po paracetamolu czy ibuprofenu niż po lekach stosowanych przez nielicznych pacjentów cierpiących na rzadkie choroby. Jak widać prawidłowości tej nie można doszukać się w zgłoszeniach otrzymywanych przez Urząd - leki powszechnie stosowane nie znajdują się na liście najczęściej zgłaszanych.

Istotnym czynnikiem jest czas od wprowadzenia leku do obrotu. Lekarze chętniej opisują powikłania po lekach nowych. Część z nich nie widzi zresztą sensu w przekazywaniu danych o znanych, opisanych ndl. Tym możemy tłumaczyć sporą liczbę zgłoszeń związanych ze stosowaniem leku Xarelto (rivaroxaban) - leku nowym, o innym mechanizmie działania niż dotychczas stosowane, postrzegany jako postęp w terapii.

Na liczbę zgłoszeń największy wpływ ma jednak sam system zgłaszania ndl, w tym organizacja opieki zdrowotnej i systemy zbierania danych o powikłaniach polekowych funkcjonujące w poszczególnych firmach. Firmy aktywnie zbierające informacje o swoich produktach przekazują dużo więcej zgłoszeń w porównaniu z firmami o mniej efektywnym systemie - nawet gdy porównujemy liczbę opisów przypadków po produktach z tą samą substancją czynną.

Niekiedy firmy zbierają dane dotyczące specyficznego ndl, związanego ze swoim produktem. Tak jest w przypadku produktu Mirena (system terapeutyczny domaciczny z lewonorgestrem) i zgłoszeń dotyczących wypadania wkładek.

Sporą liczbę zgłoszeń opisujących powikłania po olanzapinie można tłumaczyć faktem, że jest to lek relatywnie często stosowany w kilku chorobach psychicznych. Dodatkowo zgłoszenia pochodzą od kilku firm mających w swoim portfolio produkty lecznicze z tą substancją.

Piśmiennictwo u autorki

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.

Ewa Szepietowska

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

Informacja dotycząca stosowania leków zawierających 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu w leczeniu umiarkowanego trądziku

Information concerning the use of medicines containing 2 mg dienogest and 0.03 mg ethinylestradiol in the treatment of moderate acne

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Słowa kluczowe: dienogest, etynyloestradiol, leczenie umiarkowanego trądziku, doustna antykoncepcja
Streszczenie: Produkty lecznicze zawierające połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu mogą być nadal stosowane w leczeniu umiarkowanego trądziku (jeżeli inne leczenie nie przynosi rezultatów) u kobiet, które stosują doustne środki antykoncepcyjne.

Key words: dienogest, ethinylestradiol, treatment of moderate acne, oral contraception
Summary: Medicinal products containing a combination of dienogest 2 mg and ethinylestradiol 0.03 mg can continue to be used in the treatment of moderate acne (if other treatment do not work) in women who choose oral contraception.

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) zaleca, aby produkty lecznicze zawierające połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu mogły być w dalszym ciągu stosowane do leczenia umiarkowanego trądziku w przypadku, gdy inne leczenie nie przynosi rezultatów. Jednakże przyjmowanie ich powinno zostać ograniczone jedynie do kobiet, które stosują doustne środki antykoncepcyjne.

Produkty lecznicze zawierające połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu zostały dopuszczone do obrotu 20 lat temu pod nazwą Valette. Obecnie zarejestrowane są pod różnymi nazwami handlowymi w następujących państwach członkowskich UE: Austrii, Belgii, Bułgarii, Czechach, Estonii, Niemczech, Węgrzech, Łotwie, Litwie, Luksemburgu, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii i Hiszpanii. W Polsce zarejestrowanych jest kilkanaście produktów leczniczych zawierających połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje czynne dienogest oraz etynyloestradiol to dwa rodzaje żeńskich hormonów - progestagen i estrogen. Ich mechanizm działania polega na blokowaniu działania grupy hormonów zwanych androgenami. Wpływają na produkcję sebum (łój skóry), a także hamują owulację. Produkty lecznicze zawierające połączenie ww. substancji czynnych mają zastosowanie jako doustne środki antykoncepcyjne oraz w leczeniu umiarkowanego trądziku.

W dniu 25 lutego 2016 r. na wniosek brytyjskiej agencji leków (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) została wszczęta na podstawie Art. 31 Dyrektywy 2001/83/EC procedura arbitrażowa produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu stosowanych w leczeniu umiarkowanego trądziku. W momencie wszczęcia procedury arbitrażowej Wielka Brytania uznała, że wyniki analizy stosunku korzyści do ryzyka w przypadku wskazania: „Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet bez przeciwwskazań do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, u których leczenie miejscowe okazało się nieskuteczne” nie są pozytywne ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności takiego połączenia związków we wskazaniu do stosowania w trądziku, nieakceptowalny profil bezpieczeństwa (zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych [venous thromboembolic events - VTE]) oraz fakt, że populacja docelowa, której dotyczy to wskazanie, jest duża i kobiety mogłyby zostać niepotrzebnie narażone na leczenie o ograniczonej skuteczności, a także na potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, gdy dostępne są inne, bezpieczniejsze metody leczenia trądziku.

Ponowną ocenę przeprowadził Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for

Medicinal Products for Human Use - CHMP), odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie. Biorąc pod uwagę istniejące dane potwierdzające skuteczność produktów leczniczych zawierających połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu CHMP stwierdził, że dowody przemawiające za stosowaniem tego połączenia w trądziku są wystarczające.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdziły, że profil zdarzeń niepożądanych produktów leczniczych zawierających połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu i produktów porównawczych stwierdzony w badaniach fazy III jest bardzo podobny, przy czym żaden z parametrów oceny bezpieczeństwa nie wzbudził obaw. Szczególne znaczenie ma ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, ponieważ dane umożliwiające ustalenie w sposób bezsporny względnego ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny są dotychczas niewystarczające. CHMP zauważył jednak, że w badaniach fazy III nie odnotowano żadnego przypadku żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, a dane dotyczące bezpieczeństwa przedłożone przez podmiot odpowiedzialny nie wzbudzają żadnych nowych obaw w kwestii bezpieczeństwa.

W związku z powyższym CHMP stwierdził, że w przypadku produktów leczniczych zawierających połączenie 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do informacji o produkcie.

Zgodnie z zaleceniami wskazania dotyczące leczenia trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi należy ograniczyć do kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponadto, ze względu na to, że wpływ na trądzik jest najbardziej widoczny po 6 miesiącach leczenia i że ryzyko występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych wciąż wymaga oszacowania, należy ocenić stan zdrowia kobiet 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo przeprowadzać ocenę w celu rozważenia potrzeby dalszej terapii.

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

Zostaną również odpowiednio zaktualizowane charakterystyki produktów leczniczych dla produktów leczniczych zawierających 2 mg dienogestu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

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

• Informacje dla pacjentów:

1. Leki zawierające dienogest i etynyloestradiol powinny być stosowane wyłącznie w leczeniu umiarkowanego trądziku u kobiet, które zdecydowały się na przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i jeśli preparaty stosowane na skórę lub antybiotyki przyjmowane doustnie nie przyniosły rezultatów.
2. Należy pamiętać, iż podobnie jak w przypadku innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepów w związku ze stosowaniem dienogestu/etynyloestradiolu. Mimo że ryzyko to jest niewielkie, dostępne dane są niewystarczające do jego dokładnego określenia i porównania z innymi środkami antykoncepcyjnymi.
3. Podczas przyjmowania dienogestu/etynyloestradiolu należy zwracać uwagę na objawy zakrzepów w żyłach, które mogą obejmować ostry ból lub obrzęk nóg, nagłą niewyjaśnioną duszność, przyspieszony oddech lub kaszel, ból w klatce piersiowej, osłabienie lub drętwienie twarzy, ramion bądź też nóg. W razie wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza.
4. Problem trądziku zazwyczaj ulega poprawie po 3-6 miesiącach leczenia dienogestem/etynyloestradiolem. Po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lekarz powinien ocenić, czy terapię należy kontynuować. Następnie, po upływie tego okresu, lekarz powinien regularnie weryfikować potrzebę kontynuacji kuracji.
5. W razie jakichkolwiek pytań lub obaw należy zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

• Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej

1. Połączenie dienogestu i etynyloestradiolu powinno być stosowane do leczenia umiarkowanego trądziku u kobiet, kiedy leczenie miejscowe lub antybiotyki doustne nie przyniosły rezultatów i które zdecydowały się na przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

2. Dane otrzymane z dwóch badań III fazy (badanie nr A07062 i A28501) na grupie około 2400 kobiet (głównie z umiarkowanym trądzikiem) wykazały, iż dienogest/etynyloestradiol był skuteczniejszy niż placebo i co najmniej tak samo skuteczny jak etynyloestradiol/norgestymat i etynyloestradiol/cyproteron w leczeniu trądziku w zakresie liczby zmian zapalnych, całkowitej liczby zmian i poprawy stanu skóry dotkniętej trądzikiem, według IGA (Investigator's Global Assessment).
3. Nie wiadomo, jak przedstawia się skuteczność dienogestu/etynyloestradiolu na tle innych metod leczenia trądziku, tj. leczenia miejscowego i antybiotyków ogólnych.
4. Obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa nie wzbudzają żadnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania tych substancji. Są one jednak niewystarczające do dokładnego określenia względnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny.
5. Biorąc pod uwagę dostępne dowody, aby niepotrzebnie nie narażać kobiet na potencjalnie wyższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, stoso-

wanie dienogestu/etynyloestradiolu należy ograniczyć do leczenia drugiego rzutu oraz kobiet, które zdecydowały się na przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

6. Ze względu na to, iż poprawa skóry dotkniętej trądzikiem wymaga zwykle co najmniej trzymiesięcznego leczenia dienogestem/etynyloestradiolem, a dalszą poprawę obserwuje się po 6 miesiącach, kobiety powinny być badane po 3-6 miesiącach po rozpoczęciu leczenia oraz kontrolnie po tym czasie w celu sprawdzenia konieczności kontynuacji kuracji.

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/01/news_detail_002685.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (publikacja z dnia 27.01.2017 r.)
2. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-07022017-r-w-sprawie-stosowania-lek%C3%B3w-zawieraj%C4%85cych-2-mg-dienogestu-i-003-mg> (publikacja z dnia 07.02.2017 r.)

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

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

Inhibitory SGLT2: informacje dotyczące potencjalnego ryzyka amputacji palców stopy, które należy uwzględnić przy przekazywaniu informacji

Inhibitors SGLT2. Information concerning the potential risk of toe amputation, which should be considered in prescribing information

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Słowa kluczowe: Inhibitory SGLT2, cukrzyca, ryzyko amputacja palców stopy

Streszczenie: U pacjentów chorujących na cukrzycę, przyjmujących inhibitory SGLT2 może wystąpić zwiększone ryzyko amputacji palców stopy. Dlatego u pacjentów przyjmujących powyższe produkty lecznicze ważna jest profilaktyczna pielęgnacja stóp.

Key words: Inhibitors SGLT2, diabetes, risk of toe amputation

Summary: In patients taking inhibitors SGLT2 may increase risk of toe amputation. Therefore in patients taking these medicines preventive foot care is important.

Przypomnienie znaczenia profilaktycznej pielęgnacji stóp dla pacjentów chorujących na cukrzycę.

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) informuje o zwiększonym ryzyku amputacji kończyny dolnej (dotyczy to głównie palców) u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 t.j. produkty lecznicze zawierające canagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2.

U pacjentów przyjmujących powyższe produkty lecznicze konieczne jest przypomnienie o regularnym sprawdzaniu stanu zdrowia swoich stóp oraz rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp. Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli zauważą jakiegokolwiek rany lub przebarwienia oraz jeśli ich stopy będą miękkie lub bolesne.

Canagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin - inhibitory kotransportera glukozy-sodowego-2 są lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Ich działanie polega na blokowaniu w nerkach białek zwanych SGLT2, które odpowiadają za wchłanianie glukozy z moczu do krwioobiegu poprzez filtrację krwi w nerkach.

Leki te poprzez blokowanie działania SGLT2, powodują zwiększoną utratę glukozy wraz z moczem, co powoduje zmniejszenie poziomu glukozy we krwi.

W dniu 15 kwietnia 2016 roku na wniosek Komisji Europejskiej rozpoczął się przegląd produktów leczniczych zawierających canagliflozin, zgodnie z Art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Następnie w dniu 7 lipca 2016 r. przegląd został rozszerzony o inne leki z tej samej klasy zawierające substancje czynne dapagliflozin i empagliflozin.

Przegląd został przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał szereg zaleceń. Zalecenia PRAC zostały przekazane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), który jest odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który wydał opinię EMA.

Przegląd obejmował następujące produkty lecznicze zawierające inhibitory SGLT2: Ebymect (dapagliflozin / metformina), Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin) Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin / metformina), Vokanamet (canagliflozin / metformina) i Xigduo (dapagliflozin / metformina).

Powyższy przegląd został przeprowadzony w związku ze wzrostem liczby amputacji kończyn dolnych (głównie palców) u pacjentów przyjmujących leki zawierające substancję czynną canagliflozin podczas przeprowadzanych dwóch badań klinicznych, CANVAS i CANVAS-R. Badania te, które nadal są w toku, obejmowały pacjentów z wysokim ryzykiem chorób serca i porównywały przyjmowanie przez pa-

cientów leków zawierających substancję czynną canagliflozinu z placebo (leczenie obojętne).

Wszyscy pacjenci chorzy na cukrzycę (szczególnie osoby ze źle kontrolowaną cukrzycą i problemami z sercem oraz naczyniami krwionośnymi) znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zakażenia i owrzodzenia (ran), które mogą prowadzić do amputacji. Mechanizm, poprzez który canagliflozin może zwiększać ryzyko amputacji jest wciąż niejasny.

Wzrost liczby amputacji kończyn dolnych nie został zaobserwowany w badaniach dotyczących stosowania leków z tej samej klasy zawierających substancje czynne: dapagliflozin i empagliflozin. Jednak dostępne dane są ograniczone, a ryzyko może dotyczyć również innych leków.

Dalsze dane dostępne będą po zakończeniu trwających badań dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: canagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin.

Ostrzeżenie dotyczące potencjalnego zwiększenia ryzyka amputacji palców stopy powinny zostać uwzględnione w informacjach dotyczących ordynowania tych leków.

Dla produktów leczniczych zawierających canagliflozin powinny również znajdować się informacje dotyczące amputacji kończyn dolnych jako niezbyt częsty efekt uboczny (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000). Lekarze mogą rozważyć przerwanie leczenia produktami leczniczymi zawierającymi canagliflozin jeśli u pacjentów rozwijać się będą znaczne komplikacje stóp, takie jak zakażenia lub owrzodzenia skóry.

Opinia Komitetu CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

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

• Informacje dla pacjentów:

1. Produkty lecznicze zawierające canagliflozin stosowane w leczeniu cukrzycy mogą zwiększać ryzyko amputacji kończyny dolnej (dotyczy to głównie palców).
2. Ryzyko amputacji kończyny dolnej spowodowane przyjmowaniem leków zawierających canagliflozin może dotyczyć również stosowania innych leków na cukrzycę z tej samej klasy, takich jak produkty lecznicze zawierające substancje czynne dapagliflozin oraz empagliflozin.

3. Wszyscy pacjenci chorujący na cukrzycę znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia i owrzodzenia, które mogą prowadzić do amputacji. Obecnie nie wiadomo, w jaki sposób stosowanie leków zawierających canagliflozin powoduje zwiększenie ryzyka amputacji palców.

4. Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające substancje czynne: canagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin w leczeniu cukrzycy typu 2, szczególnie ważne jest, aby regularnie sprawdzał swoje stopy i przestrzegał zaleceń lekarza w sprawie rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp oraz ich odpowiedniego nawilżenia.

5. Należy poinformować lekarza o pojawieniu się wszelkich ran lub odbarwień oraz jeżeli stopy staną się miękkie lub bolesne.

6. W razie pytań lub wątpliwości dotyczących sposobu leczenia, należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

• Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej:

1. Wzrost liczby amputacji dolnej kończyny (głównie palców) zaobserwowano w dwóch badaniach klinicznych długoterminowych, CANVAS i CANVAS-R, u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zawierające canagliflozin w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Badania, które nadal są w toku, obejmują pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

2. Chociaż wzrost liczby amputacji nie został zaobserwowany w badaniach dotyczących innych inhibitorów SGLT2 takich jak: dapagliflozin i empagliflozin, aktualnie dostępne dane są ograniczone, a ryzyko może dotyczyć również innych leków.

3. Zasadniczy mechanizm, dzięki któremu przyjmowanie produktów leczniczych zawierających canagliflozin może zwiększać ryzyko amputacji nie został ustalony i czynniki ryzyka, poza ogólnymi czynnikami ryzyka amputacji, nie zostały zidentyfikowane.

4. Jako środek ostrożności, pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 należy poinformować o znaczeniu rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp.

5. Podczas przyjmowania produktów leczniczych zawierających canagliflozin, należy również rozważyć dokładne monitorowanie pacjentów z podwyższonym ryzykiem amputacji oraz doradzanie im, jak ważne jest utrzymanie odpowiedniego nawilżenia stóp.

6. Może zostać rozważone zaprzestanie podawania leku zawierającego canagliflozin u pacjentów, u których rozwijają się symptomy poprzedzające amputacje takie jak: owrzodzenia kończyn dolnych, zakażenie skóry, zapalenie kości lub zgorzel.

• **Informacje dotyczące badań CANVAS i CANVAS-R**

Badanie (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) jest trwającym, zaplanowanym na długi czas badaniem prowadzonym w celu sprawdzenia czy substancja czynna canagliflozin niweluje choroby układu krążenia (serca i naczyń krwionośnych). Porównuje ono skutki działania canagliflozину i placebo (leczenie obojętne) wraz ze standardową opieką medyczną u pacjentów z cukrzycą oraz wysokim ryzykiem chorób serca. CANVAS został zatwierdzony w latach 2009-2010 w następujących krajach UE: Belgii, Republice Czeskiej, Estonii, Francji, Niemczech, Węgry, Luksemburgu, Holandii, Norwegii, Polsce, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii.

Od września 2016 roku, częstość amputacji kończyny dolnej (głównie palców) w badaniu CANVAS wynosiła 7 na 1000 pacjento-lat leczonych canagliflozinem w dawce 100 mg na dobę i 5 na 1000 pacjento-lat leczonych canagliflozinem w dawce 300 mg na dobę, w porównaniu z 3 na 1000 pacjento-lat w grupie placebo (jeden pacjento-rok równoważny jest 1 pacjentem, który przyjmuje lek przez okres 1 roku). Badanie dotyczyło 4300 pacjentów.

Badanie CANVAS-R jest trwającym badaniem przy udziale podobnej populacji co w badaniu CANVAS.

Celem tego badania jest ocena wpływu canagliflozину w porównaniu z placebo w progresji albuminurii (obecność albumin w moczu, co jest wczesnym objawem choroby nerek) u pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymujących standardową opiekę medyczną, lecz u których poziom cukru we krwi nie jest dobrze kontrolowany i którzy są narażeni na zwiększone ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. CANVAS-R został zatwierdzony w latach 2009-2010 w następujących krajach UE: Belgii, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii.

Do września 2016 roku, częstość amputacji kończyny dolnej wynosiła 8 na 1000 pacjento-lat u pacjentów leczonych canagliflozinem i u 4 na 1000 pacjento-lat w grupie placebo. Do badania włączono ponad 5800 pacjentów.

Częstość występowania amputacji kończyny dolnej podane w badaniach CANVAS i CANVAS-R oparte są na danych tymczasowych i końcowa zapadalność będzie zależeć od analizy ostatecznych danych.

Materiały źródłowe:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (publikacja z dnia 24.02.2017 r.)

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

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

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR
Streszczenie: W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od stycznia do marca 2017 r.

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

Summary: The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published 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 from January to March 2017.

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

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C

W dniu 17 marca 2016 r. Komisja Europejska wszczęła, zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ponowną ocenę bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (*ang. direct-acting antiviral agents, DAA*) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C. DAA (dostępne w UE jako Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax, Epclusa i Zepatier) są ważnymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, choroby wątroby spowodowanej przez wirus zapalenia wątroby typu C.

Procedura ponownej oceny została wszczęta w celu lepszego przyjrzenia się przypadkom nawrotu objawów i symptomów wcześniej nieaktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (reaktywacja), u pacjentów leczonych lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C. W dniu 14 kwietnia 2016 roku zakres przeglądu został rozszerzony w celu uwzględnienia poza potencjalnym ryzykiem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B również ryzyko zachorowania na raka wątrobowokomórkowego (*ang. hepatocellular carcinoma, HCC*).

Początkową ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) – Komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał szereg zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie. Zgodnie z zaleceniami w ChPL należy umieścić ostrzeżenie o ryzyku reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i sposobie jego minimalizacji (badania przesiewowe pacjentów w celu wykrycia WZW typu B przed rozpoczęciem leczenia). Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Ponadto, odnośnie do ryzyka nawrotu HCC u pacjentów stosujących DAA PRAC uznał, że konieczne są dodatkowe dane na temat wpływu leczenia DAA na częstość występowania nawrotów HCC. Wszystkie podmioty odpowiedzialne dla DAA powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa w dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji. PRAC był także zdania, że wpływ terapii DAA na częstość występowania i rodzaj raka wątrobowokomórkowego de

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

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

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

Substancja czynna	
Aclidinium bromide	Desogestrel
Afamelanotide	Dienogest, estradiol (dotyczy tylko wskazania hormonalna terapia zastępcza)
Aflibercept (dotyczy tylko wskazań onkologicznych)	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b, skoniugowana, adsorbowana
Agalsidase beta	Docosanol
Ambrisentan	Dolutegravir; dolutegravir, abacavir, lamivudine
Amlodipine, valsartan; amlodipine, hydrochlorothiazide, valsartan	Dronedarone
Antithrombin alpha	Edoxaban
Aripiprazole	Eliglustat
Asenapine	Elosulfase alfa
Asfotase alfa	Elotuzumab
Asparaginase (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)	Elvitegravir
Ataluren	Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide
Avanafil	Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir disoproxil
Beclometasone, formoterol (w zastosowaniu do inhalacji)	Enzalutamide
Bemiparin	Etanercept (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Benazepril, hydrochlorothiazide	Evolocumab
Birch bark extract (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)	Ekspandowane ex vivo autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste
Bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline	F(Ab') ₂ fragmenty końskiej immunoglobuliny przeciw wścieklicznie
Brinzolamide, brimonidine tartrate	Ferric maltol
Capsaicin	Fidaxomicin
Carfilzomib	Florbetaben (18F)
Catridecacog	Fluticasone propionate, formoterol fumarate dihydrate
Ceftazidime, avibactam	Fusidic acid
Clevidipine	Galsulfase
Cobicistat	Glycerol phenylbutyrate
Cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir disoproxil	Goserelin
Collagenase clostridium histolyticum (dotyczy tylko wskazań: leczenie przykurczu Dupuytren'a i choroby Peyroniego)	Human alpha1-proteinase inhibitor
Copper (64Cu) chloride	Human coagulation factor IX
Crizotinib	Human coagulation factor VIII, human von Willebrand factor (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Daclatasvir	Human fibrinogen, human thrombin
Dapagliflozin, metformin	Human hemin
Dasabuvir	
Dasatinib	

Human normal immunoglobulin
Human papillomavirus 9-valent vaccine (rekombinowana, adsorbowana)
Human papillomavirus vaccine (rDNA) (4-walentna)
Human plasma protease C1 inhibitor
Human protein C
Human prothrombin complex
Hydroxycarbamide (wskazanie w leczeniu zespołu anemii sierpowatej)
Hydroxyzine chloride, hydroxyzine pamoate oraz wszystkie mieszaniny zawierające tę substancję czynną
Ibuprofen, pseudoephedrine
Icatibant
Idelalisib
Idursulfase
Influenza vaccine (żywa atenuowana, do nosa)
Isoniazide, rifampicin
Lactulose
Latanoprost (z wyjątkiem produktów ze wskazaniem pediatrycznym)
Lenvatinib
Lesinurad
Levofloxacin
Levonorgestrel, ethinylestradiol; ethinylestradiol (złożone hormonalne środki antykoncepcyjne z etynyloestradiolem)
Lidocaine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, tropicamide
Linaclotide
Lipegfilgrastim
Lomitapide
Loperamide
Lovastatin
Loxapine (w postaci proszku do inhalacji, wstępnie podzielonego)
Lubiprostone
Lutetium (177Lu) chloride
Macrogol 3350
Macrogol 4000 and combinations (w leczeniu ogólnoustrojowym)
Magnesium sulphate, sodium sulphate, potassium sulphate
Matryca z naniesionymi, namnożonymi w hodowli, oznakowanymi chondrocytami autologicznymi
Mecasermin
Midodrine

Mieszanina polinuklearnego tlenowodorotlenku żelaza(III), sacharozy i skrobi
Mirabegron
Misoprostol (tylko wskazania dotyczące przewodu pokarmowego)
Mitoxantrone
Modified vaccinia Ankara virus
Moxifloxacin (do stosowania miejscowego w okulistyce)
Natalizumab
Nepafenac
Nitric oxide
Nonacog alfa
Nonacog gamma
Olaparib
Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir
Ospemifene
Palonosetron
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (cały wirion, inaktywowany, namnażany w hodowli komórkowej); Prepandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (cały wirion, inaktywowany, namnażany w hodowli komórkowej)
Pegaspargase (dotyczy tylko produktu dopuszczonego do obrotu centralnie)
Peginterferon alpha-2b
Peginterferon beta-1A
Perampanel
Pertuzumab
Phenylephrine, ketorolac
Phleum pratense (standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej liofilizat doustny, dopuszczony do obrotu w Procedurze Wzajemnego Uznanie)
Pilocarpinel, timolol
Pioglitazone; pioglitazone, glimepiride; pioglitazone, metformin
Poliovirus type 1, poliovirus type 2, poliovirus type 3 vaccine (doustna, żywa, atenuowana)
Pomalidomide
Ponatinib
Romiplostim
Sacubitril, valsartan
Safinamide
Sebelipase alfa
Selexipag
Simoctocog alfa
Sofosbuvir

Sonidegib
Stavudine
Tamsulosin
Tasimelton
Tedizolid phosphate
Teduglutide
Tirofiban
Tocofersolan

Tolvaptan (dotyczy tylko wskazania w leczeniu autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek)
Trametinib
Umeclidinium bromide, vilanterol
Vernakalant hydrochloride
Vorapaxar

novo powinien zostać poddany dalszym analizom poprzez prospektywne badanie w kohortach u pacjentów zakażonych HCV z marskością wątroby.

Ostatnim etapem procedury ponownej oceny było przyjęcie przez Komisję Europejską prawnie wiążącej decyzji obowiązującej we wszystkich państwach członkowskich UE w dniu 23 lutego 2017 r.

Produkty lecznicze zawierające dienogest / etinyloestradiol stosowane w leczeniu trądziku

Niniejszą procedurę ponownej oceny produktów leczniczych zawierających dienogest (DNG) w dawce 2 mg i etinyloestradiol (EE) w dawce 0,03 mg wszczęto 25 lutego 2016 r. na wniosek Wielkiej Brytanii zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ponowną ocenę przeprowadził CHMP. Szczegółowe informacje dotyczące zaleceń komitetu zostały opisane w Aktualnościach „Informacja dotycząca stosowania leków zawierających 2 mg dienogestu i 0,03 mg etinyloestradiolu w leczeniu umiarkowanego trądziku,„.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 22.03.2017 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

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

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

te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Aclidinium bromide / formoterol fumarate dihydrate (PSUSA/00010307/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Brimica Genuair i Duaklir Genuair**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną bromek akliidyny i formoterol fumaranu dwuwodny, stosowanych w celu łagodzenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL, w celu włączenia dławicy piersiowej do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bromku akliidyny i formoterolu fumaranu dwuwodnego, z częstością występowania „niezbyt często”.

Belatacept (PSUSA/00000311/201606)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Nulojix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną belatacept, wskazanego, do stosowania w połączeniu z kortykosteroidami i kwasem mykofenolowym (MPA), w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych po przeszczepieniu nerki.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 ChPL w celu uwzględnienia przypadków wystąpienia anafilaksji podczas podania belataceptu drogą infuzji, wcześniej informacja ta nie była uwzględniona w drukach informacyjnych produktu ze względu na brak takich danych. Dla belataceptu, po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej (w tym objawy uogólnionej wysypki, duszność, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i migotanie przedsionków z częstoskurczem).

Cabazitaxel (PSUSA/00000476/201606)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jevtana**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kabazytaksel, wskazanego, do stosowania w połączeniu z prednizonem

lub prednizolonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji, że niezbyt często zgłaszano występowanie zapalenia pęcherza moczowego spowodowane nawrotem objawów popromiennych, w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, podczas stosowania kabazytakselu.

Decitabine (PSUSA/00009118/201605)

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 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy wprowadzić ostrzeżenia, że u pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. *Interstitial lung disease, ILD*) (w tym nacieki w płucach, organizujące się zapalenie płuc i włóknienie płuc) bez objawów o etiologii zakaźnej. Aby wykluczyć ILD, należy dokładnie zbadać pacjentów z ostrym wystąpieniem lub niewyjaśnionym nasileniem objawów płucnych. W razie potwierdzenia ILD należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Ponadto w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych należy dodać ILD, w klasyfikacji układów i narządów „zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” z nieznaną częstością występowania.

Insulin degludec/liraglutide (PSUSA/00010272/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xultophy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną insulinę degludec i liraglutyd, wskazanego do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z doustnymi lekami hipoglikemizującymi w przypadku, gdy produkty te stosowane samodzielnie lub połączeniu z agonistą receptora GLP-1 lub insuliną bazową nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać do tabeli działań niepożądanych „zwiększona aktywność lipazy” oraz „zwiększona aktywność amylazy”, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, z częstością występowania ustaloną jako „często”.

Fosaprepitant (PSUSA/00001471/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktu lecznicze-

go **Ivemend**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fosaprepitant dimegluminy (prolek, który po podaniu dożylnym jest szybko przekształcany do aprepitantu). Fosaprepitant w połączeniu z innymi środkami przeciwwymiotnymi, jest wskazany w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworów o wysoce i umiarkowanie emetogennym potencjale u osób dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać anafilaksję/wstrząs anafilaktyczny do natychmiastowych reakcji nadwrażliwości zgłaszanych podczas podawania fosaprepitantu we wlewie dożylnym lub zaraz po podaniu wlewu dożylnego. Ponadto w tabelarycznym wykazie działań niepożądanych fosaprepitantu, których nie odnotowywano u osób stosujących aprepitant należy dodać w klasyfikacji układów i narządów „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” reakcje anafilaktyczne/wstrząs anafilaktyczny z nieznaną częstością występowania.

Febuxostat (PSUSA/00001353/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Adenuric**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną febuxostat, stosowanego w zapobieganiu przewlekłej hiperurykemii oraz jej leczeniu w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych oraz u osób poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi, w przypadku umiarkowanego lub dużego ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi z częstością występowania „niezbyt często”.

Ibrutinib (PSUSA/00010301/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imbruvica**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrutinib, stosowanego w leczeniu nowotworów krwi atakujących rodzaj białych krwinek zwanych limfocytami B: przewlekłej białaczki limfocytowej, chłoniaka z komórek płaszczka, makroglobulinemii Waldenströma (znanej również jako chłoniak limfoplazmocytowy)

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu dodania ostrzeżenia o zgłaszanych przypadkach postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalitis, PML*), w tym zakończonych zgonem po stosowaniu ibrutinibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupre-

syjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC (poliomawirus JCPyV) oraz powtórne badania neurologiczne.

Ketoconazole (PSUSA/00010316/201605)

Powyższa procedura dotyczyła sierociego produktu leczniczego **Ketoconazole HRA**, (wyłącznie produkt zatwierdzony w procedurze centralnej), zawierającego jako substancję czynną ketokonazol, stosowanego w leczeniu zespołu Cushinga (nadmierna produkcja kortyzolu przez nadnercza) u osób dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) i 5.2 (Właściwości farmakokinetyczne) ChPL. Zgodnie z zaleceniami do tabeli przedstawiającej interakcje pomiędzy ketokonazolem i innymi produktami leczniczymi należy dodać naloxegol – nie zaleca się jego równoczesne podawanie z ketokonazolem ponieważ może powodować 12,9-krotne zwiększenie AUC oraz 9,6-krotne zwiększenie C_{max}. Ponadto należy zaktualizować informację o hamowaniu przez ketokonazol aktywności białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) Dane dotyczące inhibicji wskazują, że przy bardzo wysokich dawkach ketokonazolu nie można wykluczyć zagrożenia interakcjami z substratami BCRP na poziomie ogólnoustrojowym. Dodatkowo w punkcie ChPL dotyczącym właściwości farmakokinetycznych należy dodać informację o danych in vitro, które wskazują, że ketokonazol jest silnym inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 i OCT2 oraz w mniejszym stopniu OAT1 i BSEP oraz, że nie można wykluczyć inhibicji tych różnych transporterów przy istotnych klinicznie stężeniach ketokonazolu.

Nintedanib (wskazania dotyczące dróg oddechowych) (PSUSA/00010319/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ofev**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nintedanib, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy zmienić obecne ostrzeżenia dotyczące czynności wątroby w celu dodania informacji, że podawanie nintedanibu wiązało się również z polekowym uszkodzeniem wątroby oraz uwzględnić polekowe uszkodzenie wątroby jako nowe działanie niepożądane leku z nieznaną częstością występowania.

Nivolumab (PSUSA/00010379/201607)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Opdivo**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niwolumab, wskazanego: do stosowania w monoterapii lub w połączeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych; w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych; w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych; w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji, o zgłaszanych przypadkach zapalenia mózgu związanych ze stosowaniem niwolumabu. Podczas okresu zbierania danych objętego powyższą procedurą zgłoszono 28 ciężkich przypadków zapalenia mózgu u pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii (19 przypadków) lub gdy stosowano lek w połączeniu z innymi lekami (9 przypadków) pochodzących z różnych źródeł, w tym ze zgłoszeń spontanicznych, z opisów literaturowych i przypadków zgłoszonych w badaniach klinicznych. Spośród nich 24 oceniono jako związane z niwolumabem. Zapalenie mózgu należy również dodać do tabelarycznego wykazu działań niepożądanych z częstością występowania „niezbyt często”.

Methylnaltrexone bromide (PSUSA/00002023/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Relistor**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bromek metylonal-treksonu, wskazanego w leczeniu zaparć wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3 (Przeciwwskazania) i 4.4 ChPL. Zgodnie z zaleceniami do grupy pacjentów, która nie powinna stosować brom-

ku metylonaltreksonu należy włączyć pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu niedrożności przewodu pokarmowego ze względu na możliwość perforacji przewodu pokarmowego. Ponadto ostrzeżenia dotyczące stosowania powinny zawierać informację o ryzyku perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów z przerzutami do otrzewnej, naciekowymi nowotworami przewodu pokarmowego, chorobą Crohna lub chorobą uchyłkową jelit. Podczas stosowania bromku metylonaltreksonu u pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami lub też innymi, które mogą doprowadzić do pogorszenia spójności ściany przewodu pokarmowego, należy wziąć pod uwagę całkowity stosunek korzyści do ryzyka. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia ciężkiego, uporczywego lub pogarszającego się bólu brzucha; podawanie bromku metylonaltreksonu należy przerwać, jeśli takie objawy wystąpią. Dodatkowo należy dodać ostrzeżenia, że u pacjentów przyjmujących bromek metylonaltreksonu występowały objawy zbieżne z obserwowanymi po odstawieniu opioidów, w tym nadmierna potliwość, dreszcze, wymioty, ból brzucha, kołatanie serca i wypięki oraz że pacjenci ze zwiększoną przepuszczalnością bariery krew – mózg mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów odstawienia opioidów i (lub) zmniejszenia analgezji.

Pramipexole (PSUSA/00002491/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pramipeksol, w tym dopuszczonych do obrotu centralnie produktów **Sifrol i Mirapexin**. Produkty te są stosowane w leczeniu objawowym zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona - w monoterapii lub w połączeniu z lewodopą w przypadkach zmniejszenia się jej skuteczności (zjawisko *wearing-off*) lub zespołu przełączania (*on-off*) – gwałtownych, naprzemiennie występujących okresów bezruchu i zwiększonej aktywności ruchowej. Ponadto są stosowane w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego zespołu niespokojnych nóg.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ostrzeżenie zawierające informacje dotyczące zespołu odstawienia agonisty dopaminy (ang. *Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome*, DAWS). W celu przerwania leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona należy stopniowo zmniejszać dawkę pramipeksolu (patrz punkt 4.2). Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym pramipeksolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane. Objawy obejmują apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból, który może być nasilony. Należy o tym poinformować pacjentów przed

rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki agonisty dopaminy, a następnie regularnie ich monitorować. W przypadku utrzymujących się objawów konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki pramipeksolu. Ponadto należy dodać DAWS jako działanie niepożądane o nieznanym częstości występowania.

Secukinumab (PSUSA/00010341/201606)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cosentyx**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sekukinumab, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu łuszczyicy plackowatej, w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów oraz w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do wykazu działań niepożądanych kandydozy błon śluzowych i skóry (w tym kandydozy przełyku) z nieznaną częstością występowania. Podczas okresu zbierania danych objętego powyższą procedurą zgłaszano przypadki kandydozy i zakażeń drożdżakowych, związane ze stosowaniem sekukinumabu, w badaniach klinicznych, zgłoszeniach spontanicznych i nadzorze po wprowadzeniu leku do obrotu. Biorąc pod uwagę fakt, że kandydoza przełyku została uznana za ciężką w blisko połowie zgłaszanych przypadków, oraz że stanowi ona ponad 10% zgłoszonych przypadków kandydozy i zazwyczaj wymaga leczenia układowego, podczas gdy kandydoza jamy ustnej jest leczona miejscowo, należy konkretnie wymienić kandydozę przełyku dla położenia nacisku na to konkretne działanie niepożądane.

Umeclidinium bromide (PSUSA/00010263/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Incruse**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bromek umeclidyniowy, wskazanego do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL w celu dodania działań niepożądanych: zatrzymanie moczu i dysuria oraz jaskra i niewyraźne widzenie, z nieznaną częstością występowania.

Vortioxetine (PSUSA/00010052/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Brintellix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wortioksetynę, wskazanego w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu

włączenia hiponatremii (niedobór sodu we krwi) do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wortioksetyny, z nieznaną częstością występowania.

Zonisamide (PSUSA/00003152/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zonegran**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną zonisamid, wykorzystywanego w leczeniu częściowych, uogólnionych oraz mieszanych napadów drgawkowych u dorosłych i dzieci, w terapii polegającej na podaniu tego leku w połączeniu z innymi lekami i w monoterapii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy wprowadzić ostrzeżenia, że u osób dorosłych, dzieci i młodzieży otrzymujących produkt zonisamid zgłaszano występowanie ostrej krótkowzroczności związanej z wystąpieniem jaskry wtórnej zamykającego się kąta (objawy: zmniejszenie ostrości wzroku i (lub) ból oczu). Leczenie w takim przypadku opiera się między innymi na jak najszybszym przerwaniu podawania zonisamidu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego oraz zastosowaniu odpowiednich środków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe. Należy zachować ostrożność podczas leczenia zonisamidem pacjentów, u których w przeszłości występowały choroby oczu. Ponadto w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych należy dodać jaskrę zamykającego się kąta, ból, krótkowzroczność, niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, w klasyfikacji układów i narządów „zaburzenia oka” z częstością występowania „bardzo rzadko”.

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

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

Budesonide (PSUSA/00000449/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną budezonid (syntetyczny glikokortykosteroid o bardzo silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym). Budezonid jest wskazany w leczeniu chorób trzech układów narządów: układu oddechowego, pokarmowego i skóry. Wskazania: wziewnie - profilaktyka i leczenie zaostrzeń różnych postaci astmy oskrzelowej (u dorosłych i u dzieci) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w nebulizacji także zespół krupę niezależnie od przyczyny, związany z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem, prowadzący do zaburzeń oddychania; donosowo - całoroczny i sezonowy alergiczny nieżyt nosa, naczynioruchowy nieżyt nosa, leczenie polipów nosa (przed zabiegiem chirurgicznym i w profilaktyce po ich usunięciu); doustnie - w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, obejmującej jelito kręte i/lub okrężnicę wstępującą oraz kolagenowym zapaleniu jelita grubego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL, w celu zamieszczenia ostrzeżenia zalecającego lekarzom kierowanie do okulisty pacjentów, u których wystąpiły objawy zaburzeń widzenia, np. powodowanych przez centralną chorioretinopatię surowiczą. Ponadto należy dodać nieostre widzenie jako możliwe działania niepożądane z częstością występowania „rzadko” w odniesieniu do postaci farmaceutycznych przeznaczonych do podawania dojelitowo i donosowo oraz „niezbyt często” w odniesieniu do postaci farmaceutycznych przeznaczonych do podawania wziewnie i do stosowania na skórę.

Captopril/hydrochlorothiazide (PSUSA/00000536/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających dwie substancje czynne - kaptopril w połączeniu z hydrochlorotiazidem (HCTZ). Kaptopril należy do grupy leków nazywanych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE), a HCTZ jest moczopędnym lekiem z grupy tiazydów. Połączenie tych substancji stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ostrzeżenia o podwyższonym ryzyku wystąpienia reakcji nadwrażliwości – obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z - lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) w przypadku jednoczesnego stosowania kaptoprilu/hydrochlorotiazidu z inhibitorami

kinazy mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii u pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol).

Ivermectin (PSUSA/00010376/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną iwermektynę w zastosowaniu miejscowym. Iwermektyna w postaci kremu 10 mg/g jest stosowana do miejscowego leczenia zmian zapalnych trądziku (postaci grudkowo-krostkowej) u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do działań niepożądanych – kontaktowe zapalenie skóry (alergiczne lub podrażnieniowe) z nieznaną częstością występowania.

Misoprostol (PSUSA/00010353/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mizoprostol, syntetyczny analog prostaglandyny E1. Mizoprostol, 200 mikrogramów, w postaci systemu terapeutycznego dopochwowego, jest wskazany do indukcji porodu u kobiet z niedojrzałą szyjką macicy, od 36 tygodnia ciąży, u których są kliniczne wskazania do indukcji.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu zrewidowania informacji o ryzyku wystąpienia nadmiernej czynności skurczowej powodowanej przez mizoprostol, na którą może nie działać leczenie tokiolityczne, dlatego też konieczna jest ścisła kontrola pacjentek w celu natychmiastowego usunięcia systemu dopochwowego w chwili rozpoczęcia się akcji porodowej lub jeśli skurcze macicy są przedłużone lub nadmierne, a także w przypadku klinicznych obaw o stan matki lub dziecka.

Moxifloxacin (PSUSA/00009231/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną moksyfloksacynę (w zastosowaniu ogólnoustrojowym). Moksyfloksacyna jest lekiem bakteriobijącym z grupy fluorochinolonów o szerokim spektrum działania. Wskazania do stosowania ogólnoustrojowego moksyfloksacyny zostały ograniczone w państwach Unii Europejskiej w 2008 r. ze względu na znaczne ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby, w efekcie czego ogólnoustrojowo jest stosowana u dorosłych pacjentów jako druga opcja linii leczenia zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez bakterie wrażliwe na moksyfloksacynę.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy zmodyfikować ostrzeżenia dotyczące reakcji nadwrażliwości (dodanie

informacji, że w razie wystąpienia klinicznych objawów ciężkiej nadwrażliwości, należy zaprzestać podawania moksyfloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie) i neuropatii obwodowej (jeśli pacjent jest leczony moksyfloksacyną i wystąpią u niego objawy uszkodzenia nerwów (szczególnie w stopach i nogach lub dłoniach i ramionach) powinien o tym powiedzieć lekarzowi przed kontynuacją leczenia - może to zapobiec rozwojowi nieodwracalnych uszkodzeń). Ponadto należy dodać do działań niepożądanych zapalenie naczyń (mogące objawiać się czerwonymi krostkami na skórze, zwykle na łydkach, lub bólem stawów) z częstością występowania „bardzo rzadko”.

Nadifloxacin (PSUSA/00002102/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nadifloksacynę. Substancja ta jest lekiem z grupy fluorochinolonów o szerokim spektrum działania wobec bakterii Gram-dodatnich w tym *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus spp.*, jak również Gram-ujemnych i beztlenowych, bez występowania oporności krzyżowej wobec izolatów klinicznych, które były odporne na tetracyklinę, erytromycynę i klindamycynę. Nadifloksacyna jest dostępna w niektórych krajach UE jako 1% krem (Nadixa 1%) do stosowania miejscowego we wskazaniu: leczenie stanów zapalnych w łagodnych oraz umiarkowanych postaciach trądziku pospolitego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do wykazu działań niepożądanych - uczucie pieczenia w miejscu podania i wysypka z częstością występowania „niezbyt często” oraz zmiany częstości występowania działań niepożądanych: rumień na „niezbyt często” i pokrzywka na „rzadko”.

Nefopam (PSUSA/00002131/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nefopam (nieopiodowy lek przeciwbólowy). Nefopam w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych stanów bólowych, natomiast w postaci do podawania doustnego do łagodzenia ostrego i przewlekłego bólu, zwłaszcza bólu poopercyjnego, bólu zębów, bólu mięśniowo-szkieletowego, ostrego urazowego bólu i bólu nowotworowego.

Nefopam w postaci do podawania pozajelitowego:

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.8 i 4.9 (Przedawkowanie) ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać stan splątania i śpiączkę do działań niepożądanych, z nieznaną częstością występowania, oraz śpiączkę jako objaw przedawkowania nefopamu.

Nefopam w postaci do podawania doustnego:

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy wprowadzić informacje, że należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania nefopamu u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania oraz o zgłaszanych przypadkach nadużywania leku i rozwoju uzależnienia. Ponadto należy dodać śpiączkę do działań niepożądanych, z nieznaną częstością występowania, oraz jako objaw przedawkowania nefopamu.

Nicardipine (PSUSA/00002149/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nikardypinę (antagonista kanału Ca²⁺). Nikardypina jest stosowana w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i choroby Raynauda, jest dostępna w formie doustnej i dożylniej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy wprowadzić ostrzeżenia dotyczące interakcji nikardypiny z takrolimusem i syrolimusem (leki immunosupresyjne stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu narządu), wynikającej z hamowania przez nikardypinę cytochromu CYP3A4, który jest odpowiedzialny za metabolizm tych leków. Ze względu na tę interakcję farmakokinetyczną, w celu zachowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia immunosupresyjnego i właściwego dostosowania dawki leku immunosupresyjnego, takiego jak takrolimus (syrolimus lub cyklosporyna), zaleca się ostrożność i kontrolowanie ich działania terapeutycznego podczas jednoczesnego podawania nikardypiny.

Sulprostone (PSUSA/00002828/201604)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sulproston, syntetyczną pochodną prostaglandyny E₂. Sulproston, w postaci roztworu do infuzji, do podawania dożylnego (produkt leczniczy Nalador), jest wskazany w indukcji aborcji, indukcji porodu w przypadku obumarcia płodu; leczeniu krwotoku po porodzie w przypadku atonii macicy. W Polsce lek nie został dopuszczony do obrotu.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ostrzeżenie, że podczas stosowania sulprostonu należy odpowiednio kontrolować pracę serca oraz parametry układu krążenia ze względu na możliwość wystąpienia bradykardii i / lub zmian ciśnienia krwi. Ponadto należy wprowadzić informację o ryzyku wystąpienia nadciśnienia (zwłaszcza gdy początkowa zalecana prędkość przepływu leku 100 µg/h nie była prze-

strzegana) razem z zaleceniami klinicznymi dotyczącymi zmniejszenia tego ryzyka, takimi jak stopniowe zwiększanie prędkości podawania sulprostonu, jeśli dawka 100 µg/h jest nieskuteczna. Dodatkowo należy dodać nadciśnienie do działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Thiopental (PSUSA/00002929/201603)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tiopental (tiobarbituran), który jest bardzo krótko działającym depresantem ośrodkowego układu nerwowego. Tiopental jest stosowany w anestezjologii jako środek znieczulający.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do działań niepożądanych– reakcji anafilaktycznej (objawy: trudność w oddychaniu, świszczący oddech, wysypka, pokrzywka i zawroty głowy) z nieznaną częstością występowania.

Treprostinil (PSUSA/00003013/201605)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną treprostynil (analog prostacykliny). Treprostinil jest wskazany w leczeniu samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u pacjentów, znajdujących się w III klasie czynnościowej wg NYHA (ang. *New York Heart Association*).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ból stawów (artralgia) i ból mięśni (mialgia) jako działania niepożądane w kategorii „zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „często”.

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

Chlorpromazine (FR/H/PSUR/0065/002)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chloropromazynę i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 29.05.2011 r. do 31.05.2014 r., dla produktu leczniczego LARGACTIL.

Chloropromazyna jest alifatyczną pochodną fenotiazyny, należąca do grupy leków przeciwpsychotycznych. W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania chloropromazyny pozostaje niezmieniony, w związku z czym na chwilę obecną nie ma

rekomendacji do zmian w ChPL i Ulotce. Jednakże, zgodnie z oceną powyższego PSUR śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* – IFIS) i rak piersi (ze względu na hiperprolaktynemię, która może być jednym z czynników raka piersi) powinny być potraktowane jako nowe sygnały dla tej substancji czynnej, które zostały zidentyfikowane w danym okresie sprawozdawczym. Przypadki zgłaszania ciężkich zaburzeń czynności wątroby, wad wrodzonych, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, nieprawidłowej drogi podawania (iniekcji) i stosowania w nieautoryzowanych wskazaniach, powinny być w dalszym ciągu uważnie monitorowane w następnym PSUR.

W PSUR proarytmiczne efekty, złośliwy zespół neuroleptyczny, agranulocytoza i późna dyskineza zostały uznane za istotne zidentyfikowane ryzyko związane ze stosowaniem chloropromazyny, a udar mózgu i zgon u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem za ważne potencjalne ryzyko.

Natomiast bardzo ważne brakujące informacje dla chloropromazyny to: stosowanie w czasie ciąży i karmienia piersią, zastosowanie w populacji osób starszych i populacji pediatrycznej oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i wątroby.

Buprenorphine (FR/H/PSUR/0012/001, 002 and 003)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną buprenorfinę i obejmowała ocenę danych zebranych głównie w okresie od 31.07.2011 r. do 31.07.2014 r.; PSUR złożone przez podmioty odpowiedzialne w okresie przed lipcem 2011 roku również zostały zawarte w tym przeglądzie.

Buprenorfina – wielofunkcyjny organiczny związek chemiczny, pochodna tebainy, jest częściowym agonistą receptorów opioidowych μ (dla morfiny) i antagonistą receptorów opioidowych κ (dla cyklazocyny). Buprenorfina w postaci chlorowodoru buprenorfiny jest dostępna w sprzedaży jako: tabletki podjęzykowe, roztwory do wstrzykiwań, czopki (tylko w Japonii), systemy transdermalne – plastry. Stosowana jest głównie w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu różnego pochodzenia, wymagającego zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego oraz w leczeniu uzależnienia od opioidów.

W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, w danym okresie sprawozdawczym nie zaobserwowano nowego istotnego zidentyfikowanego i potencjalnego ryzyka, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania buprenorfiny pozostaje niezmienny

w zatwierdzonych wskazaniach. Nadal głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem tej substancji czynnej pozostaje narkomania, zespół odstawienny (nadmierne pocenie się, nudności, ból głowy, bezsenność) i ból brzucha. Ponadto dla produktu leczniczego Subutex i jego generycznych odpowiedników (leczenie uzależnień od opioidów) rekomenduje się zmianę w sekcji 2 ulotki dla pacjenta (ostrzeżenia i środki ostrożności) w celu dodania informacji o możliwych ciężkich reakcjach (w tym śmiertelnych) związanych z przedawkowaniem w wyniku stosowaniem produktu Subutex niezgodnie z przeznaczeniem, zwłaszcza drogą dożylną.

17-alpha-oestradiol (DE/H/PSUR/0034/002)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną 17-alfa-estradiol do zastosowania miejscowego i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01.03.2009 r. do 29.02.2012 r.

17-alfa-estradiol jest niesteroidowym słabym estrogenem i silnym inhibitorem reduktazy 5α stosowanym miejscowo w leczeniu androgenicznego łysienia (utrata włosów) u mężczyzn i kobiet.

W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania roztworu 17-alfa-estradiolu pozostaje niezmienny w leczeniu łagodnego łysienia androgenicznego, w związku z czym nie rekomendowano zmian w ChPL. Jednakże duża liczba zgłaszanych przypadków dotyczących układu rozrodczego i zaburzeń piersi stanowi poważny problem. Według charakterystyki produktu leczniczego przyjmuje się, że 100% ilości podawanego miejscowo leku jest wchłaniane, dlatego też należy brać pod uwagę potencjalne działanie ogólnoustrojowe 17-alfa-estradiolu w narządach płciowych i tkankach piersi. Problem ten będzie przedmiotem analizy przy opracowywaniu kolejnego PSUR dla tej substancji czynnej.

Materiały źródłowe:

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

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

Julita Włosowska

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Wybrane pojedyncze przypadki działań niepożądanych

Acyklovir (Aciclovir) – działania niepożądane u bardzo młodych pacjentów

Według badań opublikowanych w *Pediatric Infectious Disease Journal*, podczas leczenia acyklowirem pacjentów do czwartego miesiąca życia, u których wystąpiło zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (HSV), odnotowano objawy niepożądane, które zazwyczaj nie były objawami poważnymi.

W latach 2002–2012 acyklowirem leczono 89 małych pacjentów przez okres dłuższy lub równy 14 dniom; z czego u 79 pacjentów (89%) zastosowano leczenie wysoką dawką (20 mg/kg co 8 godzin). Z tej grupy aż u 40 pacjentów (45%) wystąpiła jedna lub więcej reakcja niepożądana.

Potwierdzone badaniami laboratoryjnymi działania niepożądane wystąpiły u 37 chorych (42%). Najczęstszym hematologicznym działaniem niepożądanym była małopłytkowość (25%), następnie leukopenia (16%) i neutropenia (6%). Ponadto hiperkaliemia (17%), hipernatremia (7%), hipokaliemia (6%), hipo-

natremia (4%) i lekko podwyższony poziom kreatyniny (2%). Możliwe jest, że zaburzenia elektrolitowe związane były z chorobą podstawową lub nieprawidłowym funkcjonowaniem nerek przy prawidłowym poziomie kreatyniny.

Klinicznie potwierdzone objawy niepożądane wystąpiły u 15 pacjentów (17%). Najczęstszym objawem niepożądanym było niedociśnienie lub napady drgawkowe (po 9%). U pięciu pacjentów z napadami potwierdzono wirusologicznie HSV. Można przypuszczać, że znaczna część napadów spowodowana była chorobą, a niekoniecznie związane z zastosowaniem acyklowiru. Objawy niepożądane wystąpiły częściej u noworodków z wagą urodzeniową poniżej 1500 g (70%) niż powyżej 1500 g (36%).

Opracowała: Bożena Graboń-Syrzyskie na podstawie Reactions 1634, Jan 2017

Nadczynność tarczycy po amiodaronie - opis przypadku

U 56-letniego mężczyzny wystąpiła nadczynność tarczycy po zastosowaniu amiodaronu, który przyjmował od 2 lat z powodu migotania przedsionków.

Pacjent przeszedł pomyślnie ablację cewnikową i amiodaron został wycofany.

Dwa miesiące później pacjent zgłosił się do szpitala z gorączką utrzymującą się od dwóch tygodni, kaszlem i obniżoną tolerancją wysiłku. Został przyjęty na oddział, a po 5 dniach jego stan gwałtownie się pogorszył, gorączka podwyższyła się, wystąpiło migotanie przedsionków i niedociśnienie.

Pacjent był ospały i zażółcony, w badaniach laboratoryjnych obserwowano poważną nadczynność tarczycy, łagodne zaburzenia czynności nerek, ostre zapalenie wątroby i zaburzony profil krzepnięcia.

Na podstawie kryteriów Burcha i Wartofsky'ego uwzględniających objawy ze strony układu pokarmowego, układu krążenia oraz zaburzenia termoregulacji, zdiagnozowano nadczynność tarczycy typu 2, indukowaną amiodaronem z przełomem tarczycowym.

Pacjent otrzymał propranolol, hydrokortyzon, digoksynę, propylotiouracyl, płyn Lugola, piperacylinę/

tazobaktam. Pomimo zwiększania dawki propranolu utrzymywała się tachykardia.

Pacjent miał piorunującą nadczynność tarczycy, która nie odpowiadała na konwencjonalne leczenie, rozpoczęto więc podaż osocza. Już po pierwszym cyklu wymiany osocza poprawie uległy tętno, poziom trójiodotyroniny i wolnej tyroksyny oraz testy wątrobowe.

Cztery dni po rozpoznaniu przełomu tarczycowego, mężczyzna został poddany operacji usunięcia tarczycy. Jego stan poprawiał się systematycznie i po 7 dniach został wypisany. Otrzymał terapię substytucyjną, a po 12 miesiącach stan nadal był stabilny.

Na podstawie wyników klinicznych zdiagnozowano przełom tarczycowy II stopnia wywołany amiodaronem.

Nadczynność tarczycy jest często spotykanym działaniem niepożądanym po leczeniu amiodaronem. Należy pamiętać, że choroba ta może rozwinąć się nawet w kilka miesięcy po odstawieniu leku.

Opracowała: Bożena Graboń-Syrzyskie na podstawie Reactions 25 Feb 2017 No. 1640

Melanonychia po cyklofosfamidzie - opis przypadku

U ośmioletniego chłopca wystąpiły obustronne przebarwienia na paznokciach kciuka - melanonychia.

Chłopiec chorował na sterydozależny zespół nerzycowy i był wstępnie leczony przez 18 miesięcy prednizolonem, a następnie podano doustne cyklofosfamid. Po 11 tygodniach zaobserwowano przebarwienia na paznokciach dziecka. Paznokcie zrobiły się czarne na powierzchni całej płytki i nie zmieniały koloru pod wpływem ucisku. Na skórze, błonach śluzowych przebarwień nie obserwowano.

Po kolejnych 11 tygodniach obserwacji przebarwienia przeniosły się do dystalnej części paznokcia, w miejscu wzrostu.

Stwierdzono związek czasowy melanonychii i przyjmowanego cyklofosfamidu.

Melanonychia jest bardzo rzadko występującym działaniem niepożądanym po cyklofosfamidzie.

Opracowanie materiału: Bożena Graboń-Syrzistie na podstawie Reactions 1638, p84 - 11 Feb 2017

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.

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

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

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

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

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

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

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

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

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

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

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