



- [REDAKTOWANE], tabletki do rozgryzania i żucia, 50 mg  
Znak sprawy: [REDAKTOWANE]

Substancja czynna: *Sildenafilum*

Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

- Referuje:*
1. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
  2. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra

**Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:**

1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. dr n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra
3. dr n. med. Maciej Jędrasik
4. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
5. prof. dr n. med. Andrzej Langner
6. dr n. med. Wojciech Matuszewicz
7. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor

**Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:**

Nie dotyczy

**Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:**

Nie dotyczy

**Obecni na posiedzeniu pracownicy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:**

Grzegorz Cessak – Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Marcin Kołakowski – Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych  
Anna Kalita – Dyrektor Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych  
Anna Cieślik – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych  
Marcin Lipowski – Naczelnik Wydziału Oceny Dokumentacji Klinicznej  
Paweł Szoka – Naczelnik Wydziału Zmian Porejestracyjnych Produktów Leczniczych w Procedurze Narodowej  
Rafał Giziński – Departament Prawny  
Katarzyna Żywiec – Naczelnik Wydziału Importu Równoległego

**Omówienie przebiegu posiedzenia:**

Ad) 1, 2, 3, 4, 5

Przewodniczący Komisji PL prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek powitał obecnych i otworzył drugie posiedzenie Komisji PL. Następnie przewodniczący zapytał o uwagi do

protokołu z dnia 23 stycznia 2014 r. Członkowie Komisji PL nie zgłosili uwag i protokół został jednomyślnie zatwierdzony. Następnie przewodniczący Komisji PL zapytał o wolne wnioski i sprawy organizacyjne do omówienia. W związku z tym, że nie zgłoszono wniosków, które dodatkowo należałoby omówić na tym posiedzeniu, zaproponowany porządek obrad został zatwierdzony. Następnie przewodniczący przeszedł do kolejnego punktu porządku obrad – prezentacji z podsumowaniem badania opinii farmaceutów na temat bezpieczeństwa stosowania leków w kategorii OTC. Prezentację przedstawiła i omówiła pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra. Po zakończeniu prezentacji Prezes Urzędu, pani Anna Kalita, pani Anna Cieślik, pan Marcin Lipowski oraz pan Paweł Szoka opuścili posiedzenie Komisji PL.

#### Ad) 6

Referujący pokrótce przedstawił zastosowanie drotaweryny oraz problematykę sprawy. Podmiot odpowiedzialny zgłosił produkt leczniczy zawierający drotawerynę w kategorii produkt leczniczy o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (well established use - WEU). Pomiedzy podmiotem odpowiedzialnym a Urzędem Rejestracji wywiązała się polemika odnośnie wskazań produktu leczniczego oraz dokumentacji, która została złożona. Uzupełniona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja kliniczna została zaakceptowana, natomiast zdaniem Urzędu Rejestracji uzupełnienia wymaga dokumentacja niekliniczna. Zgodnie z wyjaśnieniami podmiotu odpowiedzialnego w literaturze nie ma dużo informacji na temat kancerogenności, mutagenności i toksyczności, i z taką samą dokumentacją musiały zostać dopuszczone do obrotu inne leki odtwórcze jak i lek oryginalny. Następnie dyskusja pomiędzy Urzędem Rejestracji a podmiotem odpowiedzialnym przeniosła się na grunt biorównoważności. Referujący zwrócił uwagę, że wniosek bibliograficzny WEU jest przeznaczony dla substancji, dla których z założenia biodostępność nie jest potrzebna, ponieważ dotyczy produktu leczniczego o ugruntowanym zastosowaniu medycznym. Dla takich produktów leczniczych należy wykazać *in vitro* odpowiednie uwalnianie substancji czynnej z postaci farmaceutycznej. Następnie pojawił się problem z zaklasyfikowaniem produktu do I lub II klasy BCS (Bioavailability Classification System), co pozwala zwolnić lub nie z przeprowadzania badań biorównoważności. Klasyfikacja do odpowiedniej grupy jest istotna przy odtwórczym produkcie leczniczym. Podmiot odpowiedzialny wykonał badanie *in vitro* w różnych środowiskach (kwaśnym, obojętnym i lekko alkalicznym). Badania te pokazały, że uwalnianie substancji czynnej jest podobne do produktu oryginalnego. Dalej referujący odniósł się do proponowanych wskazań, stwierdzając, że dla produktu leczniczego o ugruntowanym zastosowaniu medycznym wskazania nie powinny być ograniczane w stosunku do leku oryginalnego i odtwórczych produktów leczniczych, które już znajdują się na rynku w kategorii dostępności OTC. Obecnie jest dopuszczonych do obrotu kilka produktów leczniczych zawierających drotawerynę dostępnych bez przepisu lekarza ( ) o szerokich wskazaniach.

Dr Maciej Jędrasik dodał, że leki zawierające drotawerynę są dostępne na rynku od wielu lat i są uznane za bezpieczne i skuteczne, co potwierdził Urząd Rejestracji przyznając lekom zawierającym drotawerynę kategorię dostępności OTC.

Przewodniczący poddał pod głosowanie dwa wnioski:

1. Dokumentacja złożona przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego ( ) Drotaverini hydrochloridum, tabletki, 40 mg spełnia wymagania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w proponowanych wskazaniach i kategorii dostępności OTC.

Wniosek został przyjęty jednomyślnie (7 głosów za).

2. Dokumentacja złożona przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE], *Drotaverini hydrochloridum*, tabletki, 80 mg spełnia wymagania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w proponowanych wskazaniach i kategorii dostępności OTC.

Wniosek został przyjęty jednomyślnie (7 głosów za).

#### Ad) 7

Na wstępie referujący pokrótce omówił złożoną dokumentację. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dokumentację dla produktu leczniczego o ugruntowanym zastosowaniu medycznym. Wątpliwości budzą wskazania obejmujące prawie wszystkie choroby skóry, przedstawione w przeglądzie klinicznym w module 2.5 (atopowe zapalenie skóry (wyprysk alergiczny, pokrzywka), liszaj rumieniowaty, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski o nasilonym świądzie, łojotokowe zapalenie skóry, różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciały, łuszczyca owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona, kontynuacja leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami, oparzenia I°, II° (w tym słoneczne), łagodzenie stanów po ukąszeniach owadów. W addendum do przeglądu klinicznego przygotowanym przez dermatologa ograniczono wskazania do stosowania do łagodzenia podrażnień po ukąszeniach owadów, oparzeń I i II°, w tym oparzeń słonecznych, atopowego zapalenia skóry i różnych postaci wyprysku. Zdaniem referującego dla leku OTC można zaakceptować wskazania takie jak w przypadku produktu leczniczego spółki [REDAKTOWANE] – objawy po ukąszeniach owadów oraz oparzenia słoneczne. Referujący proponuje wniosek ograniczenia wskazań do łagodzenia skutków ukąszeń owadów i oparzeń, w tym oparzenia słonecznego. W drugiej kolejności proponuje się zobowiązanie wnioskodawcy do uzupełnienia przeglądu danych dotyczących skuteczności 0,5% hydrokortyzonu w pozostałych wskazaniach. Samodiagnoza pacjenta atopowego zapalenia skóry oraz różnych postaci wyprysku jest dosyć wątpliwa.

Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz zwrócił uwagę, że na rynku są dostępne bez przepisu lekarza inne produkty lecznicze zawierające hydrokortyzon. Jeden z takich produktów wprowadzany do obrotu przez spółkę [REDAKTOWANE] ma zatwierdzone szerokie wskazania (atopowe zapalenie skóry (wyprysk alergiczny, pokrzywka), liszaj rumieniowaty, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski o nasilonym świądzie, łojotokowe zapalenie skóry, różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciały, łuszczyca owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona, świerzbiączka, kontynuacja leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami, oparzenia I°, II° (w tym słoneczne), łagodzenie odczynów po ukąszeniach owadów), pomimo że lek ma kategorię dostępności OTC. Inny produkt leczniczy wprowadzany do obrotu przez spółkę Oceanic ma z kolei wskazania ograniczone do reakcji skórnych po ukąszeniach owadów. W ChPL przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] znajdują się takie same wskazania jak dla produktu leczniczego spółki [REDAKTOWANE]. W przedstawionej opinii eksperta produkt leczniczy jest stosowany od dawna, jest bezpieczny oraz skuteczny i może być stosowany bez przepisu lekarza w atopowym zapaleniu skóry, różnych postaciach wyprysku, oparzeniach I i II°, łagodzeniu stanów po ukąszeniach owadów. Odrzucenie wniosku podmiotu odpowiedzialnego zarejestrowania produktu leczniczego o takich wskazaniach byłoby przejawem nierównego traktowania podmiotów.

Referujący dodał, że produkt leczniczy z takimi wskazaniami jak określone w ChPL leku spółki ██████ nie powinien zostać dopuszczony do obrotu z kategorią dostępności OTC. Hydrokortyzon w stężeniu 0,5% nie jest skuteczny dla niektórych wskazań wymienionych w ChPL jak łuszczyca owłosionej skóry głowy czy liszaj płaski. W tych przypadkach skutecznym będzie 1% hydrokortyzon. Pacjent może sam stwierdzić objawy skórne po ukąszeniu owadów – komarów, mrówek itp. Rozpoznanie kliniczne atopowego zapalenia skóry czy różnych postaci wyprysku wymaga oceny lekarza bądź też udowodnienia literaturowego przez wnioskodawcę, że pacjent jest w stanie u siebie samodzielnie rozpoznać te choroby. Jeśli produkt leczniczy ma zostać zaklasyfikowany do kategorii dostępności produkty lecznicze wydawane bez przepisu lekarza – OTC to jego wskazania powinny zostać ograniczone w stosunku do wskazań przedstawionych w ChPL do łagodzenia reakcji skórny po ukąszeniach owadów, czyli do wskazań z którymi został zarejestrowany produkt leczniczy spółki ██████.

Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz podsumował, że należy sprzeciwić się rejestracji produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza z takimi wskazaniami jak w przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny ██████ ChPL.

Pan prof. Piotr Fiedor zaproponował zgłoszenie wniosku ze strony Komisji PL, aby Prezes Urzędu dokonał przeglądu wszystkich ChPL leków wydawanych bez recepty zawierających 0,5% hydrokortyzon i zalecił zmianę wskazań. Urząd Rejestracji zarejestrował produkt leczniczy spółki ██████ z określonymi wskazaniami, za co Komisja PL nie może ponosić odpowiedzialności i wydać pozytywną opinię w przedmiotowej sprawie. Komisja PL wskazuje na konieczność ujednolicenia wskazań produktów leczniczych zawierających 0,5% hydrokortyzon dostępnych bez przepisu lekarza.

Po krótkiej dyskusji został sformułowany wniosek końcowy.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Wskazania do stosowania produktu leczniczego ██████, krem, 5 mg/g (0,5%) wydawanego bez przepisu lekarza powinny zostać ograniczone do podrażnień skóry po ukąszeniach owadów.

Wniosek został przyjęty jednomyślnie (7 głosów za).

#### Ad) 8

Przewodniczący na wstępie przypomniał, że w 2008 r. podmiot odpowiedzialny ██████ wystąpił o rejestrację oryginalnego produktu leczniczego w dawce 100 mg z kategorią dostępności OTC, ale po uwagach Europejskiej Agencji Leków wycofał wniosek. Następnie sprawę omówił referujący pan prof. Piotr Fiedor. Zazaczył, że produkt leczniczy jest znany od wielu lat, oceniany jako bezpieczny i jest powszechnie stosowany. Podmiot odpowiedzialny przytoczył m.in. argument, że dużo aptek internetowych może sprzedawać produkty lecznicze zawierające sildenafil pochodzące z niewiadomych źródeł, i że w przypadku dostępności takich produktów bez przepisu lekarza, pacjent mógłby nabyć bezpieczny lek w aptece. Referujący dodał, że jednak działania niepożądane oraz wskazania lekarskie nie pozwalają na zaklasyfikowanie tego produktu leczniczego do kategorii dostępności OTC. Pacjent nie jest w stanie samodzielnie ocenić swojego stanu klinicznego, szczególnie niewydolności krążeniowej i serca. Opinia kardiologiczna przedstawiona przez wnioskodawcę jest niepełna i jest bardziej marketingowa niż kliniczna. Produkty lecznicze

zawierające sildenafil są dostępne bez przepisu lekarza w Wielkiej Brytanii pod pewnymi warunkami (program pilotażowy). W polskich realiach taka sytuacja nie jest obecnie możliwa. Podsumowując referujący wniósł o pozostawienie omawianego produktu leczniczego z kategorią dostępności Rp.

Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra uzupełniła wypowiedź referującego. Wskazała, że należy rozważyć dwie sprawy związane z sildenafilem. Jedna z nich dotyczy aspektu kardiologicznego. Pani Doktor przytoczyła fragment opinii kardiologa, że „trudno zgodzić się ze stanowiskiem EMEA, sugerującym niemożliwość samodiagnozy problemu i zagrożenia wynikającego z objawowego zastosowania sildenafilu”. Autor opinii nie pisze o niemożności samodiagnozy zaburzeń erekcji, ale o niemożności samodiagnozy problemu. Zaburzenia erekcji są poważnym problemem klinicznym. Sildenafil wykazuje działanie u pacjentów, u których występuje pożądanie, czyli mających fizjologiczne stężenie testosteronu. U mężczyzn z obniżonym poziomem testosteronu spowodowanym np. wiekiem czy schorzeniami, sildenafil nie będzie skuteczny. W związku z tym konieczna jest diagnoza lekarska przed zastosowaniem produktu leczniczego. W przypadku braku skuteczności produktu leczniczego po zastosowaniu jednorazowej dawki istnieje duże ryzyko, że produkt będzie przyjmowany w nadmiarze, w celu wywołaniażądanego efektu. Drugim aspektem związanym z omawianym produktem leczniczym jest fakt, że zaburzenia erekcji są często jednym z pierwszych objawów miażdżycy. Zaburzenie erekcji jest jednym z objawów stanów, których przyczyny pacjent nie może sam zdiagnozować. Jeśli przyczyna zaburzeń erekcji ma charakter pozabiologiczny, sildenafil nie będzie skuteczny, a właściwą metodą będzie psychoterapia. Stąd niezbędna jest konsultacja pacjentów z lekarzem. W przywołanej opinii EMA zostały wypunktowane m.in. interakcje sildenafilu z nitrataami; stosowanie sildenafilu jako leczenia objawowego przez pacjentów, co może opóźnić diagnozę chorób naczyniowych; istotna jest diagnostyka zaburzeń erekcji ukierunkowana na znalezienie przyczyny wystąpienia tych zaburzeń; ryzyko niewłaściwego stosowania szczególnie przez młodych pacjentów. Mając na uwadze warunki zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14.11.2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności, tj. § 1 ust. 1 pkt 2, produkty lecznicze są zaliczane do kategorii dostępności „wydawane z przepisu lekarza – Rp”, gdy produkt może być często stosowany nieprawidłowo, czego wynikiem może być bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego, Pani Doktor wnioskuje o negatywne rozpatrzenie wniosku.

Zdaniem przewodniczącego obiektywna ocena danych pozwala stwierdzić, że sildenafil spełnia kryteria leku OTC, chociaż mogą istnieć wątpliwości odnośnie niektórych elementów. Elementy te jednak są podniesione w ulotce leku oryginalnego jak stosowanie produktu leczniczego z nitrataami czy alfa-adrenolitykami. Przewodniczący wskazał, że nie było negatywnej decyzji EMA, tylko podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek o zmianę kategorii dostępności sildenafilu z Rp na OTC. Produkt leczniczy od chwili wprowadzenia był stosowany prawdopodobnie w miliardach tabletek, a jednak doniesienia o działaniach niepożądanych nie są alarmujące. Autor przeglądu klinicznego słusznie podnosi, że zaburzenia erekcji są związane z wiekiem, co może być też związane z poziomem testosteronu. Przewodniczący zwrócił uwagę na argumentację zawartą w raporcie klinicznym, podważając zasadność negatywnego stanowiska EMA odnośnie zmiany statusu sildenafilu na lek OTC. Następnie przewodniczący przytoczył stanowisko autora raportu odnośnie podniesionych w opinii EMA argumentów przeciwko zmianie kategorii dostępności sildenafilu z Rp na OTC. Zdaniem autora w opinii EMA pominięty został lekarski punkt widzenia. Ponad 60% mężczyzn zarówno w Polsce jak i USA nie zgłasza się do lekarza pomimo zaburzeń erekcji, ponieważ w naszej kulturze uchodzi to za wstydlivy problem. W

Polsce ponad milion mężczyzn powyżej 70 r.ż. cierpi na zaburzenia erekcji, a ponad połowa z nich nie zgłasza się do lekarza, co oznacza że korzysta z nieoficjalnych metod zdobywania leku albo nie leczy się wcale. Ponieważ może mieć to negatywny wpływ na związki z kobietami oraz destrukcyjny wpływ na życie rodzinne ważnym problemem indywidualnym i społecznym jest umożliwienie chorym dostępu do sildenafilu. Przewodniczący dodał, że nie ma danych wskazujących ile osób z tego powodu mogło popełnić samobójstwo. Dalej zdaniem autora raportu dane dotyczące liczby mężczyzn dotkniętych tym problemem (19%) są zaniżone, ponieważ część osób nie przyznaje się do zaburzeń erekcji. W opinii EMA podnosi się, że zaburzenia erekcji mają podłoże wieloprzyczynowe i są wtórne do stresu, urazów, różnych chorób. Na samym końcu tej listy został wymieniony wiek, chociaż zaburzenia erekcji rozwijają się z wiekiem naturalnie i występują trzy razy częściej u mężczyzn w wieku 70 lat niż w wieku 40 lat. Ponadto symptomy poważnych chorób jak bóle serca, depresja, poziom cukru we krwi, wzrost ciśnienia krwi rozwijają się wcześniej niż zaburzenia erekcji. Odnośnie samodiagnozy, przewodniczący podziela zdanie autora raportu, że zaburzenia erekcji są łatwo identyfikowalne, i że nie można twierdzić, że są one jednym z pierwszych objawów diagnostycznych miażdżycy. Z raportu wynika także, że dostępne dane nie wskazują, żeby wśród osób przyjmujących sildenafil wzrastała częstotliwość występowania zawału serca, a śmiertelność w tej grupie nie jest większa niż w ogólnej populacji. Przewodniczący podsumował, że podejmując decyzję należy mieć na uwadze te wszystkie argumenty.

Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra zwróciła uwagę, że badania, które mamy, dotyczą pacjentów, którym lek został przepisany przez lekarza, czyli przebadanej grupy pacjentów. Fakt niezgłaszania do tej pory działań niepożądanych może być związany właśnie z tym, że pacjenci byli zdiagnozowani przez lekarza. W proponowanej ulotce dla omawianego produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny zamieścił ostrzeżenie, że przed rozpoczęciem przyjmowania leku [REDAKTOWANE] pacjent powinien być poddany badaniu lekarskiemu w celu ustalenia przyczyny zaburzeń erekcji.

Przewodniczący stwierdził, że dane przedkliniczne nie wskazują na jakiegokolwiek ryzyko stosowania produktu leczniczego u człowieka (EPAR wydany przez EMA). Analiza działań niepożądanych nie wskazuje na zwiększoną częstotliwość ryzyka zgonu u pacjentów stosujących sildenafil w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz zwrócił uwagę, że po pierwszym wprowadzeniu produktu leczniczego było bardzo dużo doniesień o działaniach niepożądanych na całym świecie, w tym nagłych zgonów sercowych. Później liczba doniesień spadła, być może w związku z większą ostrożnością przepisywania produktu leczniczego przez lekarzy.

Przewodniczący przywołał następnie argumentację z raportu klinicznego eksperta wskazującą, że ze względu na liczbę pacjentów dotkniętych problemem zaburzeń erekcji w Polsce jest to problem społeczny, o którym pacjenci wstydzą się mówić, oraz że zarejestrowanie produktu leczniczego zawierającego sildenafil z kategorią dostępności OTC zmniejszy narażenie pacjentów na zakup sfałszowanych produktów leczniczych. Z ostatnim argumentem nie zgodził się pan dr Wojciech Matuszewicz, stwierdzając, że zarejestrowanie produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza nie zlikwiduje czarnego rynku.

Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra dodała, że sildenafil i inne leki z tej grupy nie jest jedynym sposobem leczenia zaburzeń erekcji. Często psychoterapia powoduje, że leki z tej grupy nie są w ogóle potrzebne. Pacjenci, którzy wstydzą się zgłaszać się do lekarza z tym

problemem prawdopodobnie należą do grupy osób, których zaburzenia erekcji mają podłoże psychologiczne i u których sildenafil nie będzie skuteczny. Produkt leczniczy może być często stosowany nieprawidłowo tj. niezgodnie ze wskazaniami, ponieważ pacjent nie jest w stanie określić przyczyny swoich dolegliwości i może przyjmować lek, który i tak nie zadziała. Ponadto wskazaniem zaproponowanym w ChPL jest leczenie zaburzeń erekcji, chociaż produkt leczniczy nie leczy, tylko może znosić objawy.

Po dyskusji przewodniczący zarządził głosowanie nad wnioskiem:

Dopuszcza się możliwość zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych ██████████, Sildenafil, tabletki do rozgryzania i żucia, 25 mg oraz ██████████, Sildenafil, tabletki do rozgryzania i żucia, 50 mg z Rp na OTC.

Głosy za: 0

Głosy przeciw: 6

Wstrzymał się: 1

Następnie przewodniczący zamknął posiedzenie Komisji PL.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych  
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*