

**PROTOKÓŁ NR 7/2015**  
**POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH**  
**W DNIU 1 PAŹDZIERNIKA 2015 ROKU**

**Porządek obrad posiedzenia:**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Zatwierdzenie protokołu z dnia 20 sierpnia 2015 r.
3. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
4. Sprawy organizacyjne.
  
5. Wydanie opinii czy dokumentację rejestracyjną dla produktów leczniczych można zaakceptować w sytuacji, gdy ta sama dokumentacja (część jakościowa) była podstawą dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych [REDAKTOWANE], a tym samym czy tabletki i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą mieć taki sam skład i takie same parametry rozpadu.

Ponadto, jeśli przedkładana dokumentacja zostanie zaakceptowana, to:

- 1) czy nie wystąpią komplikacje o charakterze klinicznym, tzn. w sytuacji, w której pacjent do tej pory przyjmujący produkt oryginalny [REDAKTOWANE] w postaci tabletek, po dopuszczeniu do obrotu produktu odtwórczego nazywanego również tabletką, de facto będzie przyjmował tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej;
- 2) czy w przypadku nastąpienia rozpadu tabletki podczas prowadzenia kuracji przez pacjenta, nie dojdzie do sytuacji, w której pacjent uzna, że został wprowadzony w błąd i np. nie przerwie kuracji;
- 3) czy istnieje jeszcze jakieś inne potencjalne ryzyko związane z sytuacją, gdyby tabletki i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej miały taki sam czas rozpadu.

[REDAKTOWANE]  
Substancja czynna: [REDAKTOWANE]

Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Znak sprawy: [REDAKTOWANE]

*Referują:* 1. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra  
2. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

6. Zmiana kategorii dostępności z „wydawane z przepisu lekarza – Rp” na „wydawane bez przepisu lekarza – OTC” produktu leczniczego:

- [REDAKTOWANE], krople do oczu, roztwór, [REDAKTOWANE]

Substancja czynna: [REDAKTOWANE]

Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Znak sprawy: [REDAKTOWANE]

*Referują:* 1. dr n. med. Wojciech Matuszewicz  
2. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek

7. Wydanie opinii w sprawie możliwości zmiany w punkcie 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w odpowiednim punkcie ulotki, dotyczącej stosowania w leczeniu długotrwałym pacjentów z POChP produktów leczniczych:

- 
- 
- 
- 
- 
- 

Substancja czynna: *Ambroxoli hydrochloridum*

Podmiot odpowiedzialny:

Znak sprawy:

*Referują:* 1. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra

2. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor

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

1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra
3. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
4. dr n. med. Maciej Jędrasik
5. dr n. med. Wojciech Matusewicz

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

1. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
2. prof. dr n. med. Andrzej Langner

**Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:**

Nie dotyczy

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

1. Marcin Kołakowski – Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych
2. Anna Cieślik – dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
3. Magdalena Wierciszewska – radca prawny / Departament Prawny
4. Katarzyna Żywiec – naczelnik Wydziału Importu Równoległego

## Omówienie przebiegu posiedzenia:

### Ad) 1, 2, 3, 4

Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek powitał obecnych i otworzył VII posiedzenie Komisji ds. Produktów Leczniczych (dalej jako: Komisja) w 2015 roku. Członkowie Komisji nie zgłosili uwag do protokołu z dnia 20 sierpnia 2015 r. i został on jednomyślnie zatwierdzony. W głosowaniu brało udział 4 członków Komisji (w głosowaniu nie brała udziału nieobecna na ostatnim posiedzeniu pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra). Pan prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor przypomniał o wniosku skierowanym do Prezesa Urzędu na poprzednim posiedzeniu Komisji o zwołanie posiedzenia, na którym przedyskutowano by problemy nieuregulowane prawnie dotyczące m.in. *hospital exemption* i produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP), i w którym udział wzięliby także przedstawiciele innych instytucji. Następnie proponowany porządek obrad został przyjęty i przewodniczący przeszedł do kolejnego punktu posiedzenia.

### Ad) 5

Referująca pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przedstawiła problematykę sprawy i omówiła działanie oraz zastosowanie [REDAKTOWANE], a także potencjalne przyczyny niepowodzenia farmakoterapii zaburzeń psychicznych, wynikające m.in. ze złej współpracy lekarz – pacjent. Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDAKTOWANE]. Podmiot odpowiedzialny posiada już pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDAKTOWANE] w innej postaci farmaceutycznej, tj. w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, zawierających [REDAKTOWANE]. Do ww. wniosku o wydanie pozwolenia dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE] w postaci tabletek (niepowlekanych), podmiot odpowiedzialny przedstawił tę samą dokumentację dotyczącą jakości, która była podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDAKTOWANE] w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego skład substancji pomocniczych został dobrany w taki sposób, że postać farmaceutyczna nadana produktowi leczniczemu [REDAKTOWANE] spełnia zarówno definicję tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jak i tabletki niepowlekanej. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, dla których maksymalny czas rozpadu wynosi 3 minuty, spełniają także definicję tabletek, które powinny ulec rozpadowi w żołądku w czasie nie dłuższym niż 15 minut. Dolna granica czasu rozpadu tabletek nie została określona dla żadnej z omawianych postaci, a więc, zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, klasyfikacja w tym przypadku opiera się na limitach maksymalnego czasu rozpadu postaci farmaceutycznej. Dokumentacja przedstawiona do wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDAKTOWANE] w postaci tabletek (niepowlekanych) w rzeczywistości dotyczy innej postaci farmaceutycznej – tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. W rezultacie produkt leczniczy [REDAKTOWANE] o takim samym składzie i takich samych właściwościach farmakokinetycznych byłby dopuszczony do obrotu jako tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej oraz jako tabletki (niepowlekane). Odnosząc się do badań przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, należy stwierdzić, że zostały one przeprowadzone prawidłowo i potwierdzają biorównoważność omawianych produktów leczniczych z produktem referencyjnym. Jednak z punktu widzenia klinicznego i społecznego produkt leczniczy w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej nie powinien zostać dopuszczony do obrotu jako tabletki (niepowlekane).

Wskazania do stosowania produktu leczniczego [REDAKTOWANE] obejmują leczenie schizofrenii oraz leczenie i zapobieganie epizodom maniakalnym w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I. Jednymi z objawów (zaliczanych do wytwórczych) tych chorób jest podejrzliwość oraz nieufność. Nieoczekiwany rozpad tabletki w ustach pacjenta, może doprowadzić do odstawienia leków, utraty zaufania do lekarza i niechęci do kontynuowania leczenia, co w konsekwencji może prowadzić do zaostrzenia lub nawrotu objawów. Zaburzenia psychotyczne oraz mania są jednymi z najcięższych zaburzeń psychicznych, obarczonych wysokim ryzykiem myśli i prób samobójczych, które wystąpić mogą w wyniku odstawienia leczenia. Z drugiej strony, zrelacjonowanie przez chorego nieoczekiwanego rozpadu tabletki w ustach może zostać błędnie zinterpretowane przez lekarza prowadzącego jako zaostrzenie objawów choroby podstawowej pod postacią urojeniowej interpretacji rzeczywistości lub nastawienia urojeniowego. W konsekwencji lekarz może niepotrzebnie zmodyfikować leczenie, zwiększając dawkę leku lub go zmieniając, co w przypadku pacjenta w stanie stabilnym obciążone jest ryzykiem pogorszenia jego stanu w wyniku np. wystąpienia działań niepożądanych. Zarówno lekarz jak i pacjent muszą bezwzględnie wiedzieć, czy stosowana tabletka może samoistnie rozpaść się w jamie ustnej. Nie jest dopuszczalna sytuacja, w której tabletki przeznaczone do połknięcia rozpadają się w ustach, wywołując niepokój a nawet lęk u pacjenta, naruszając jego zaufanie zarówno do lekarza, farmaceuty jak i samego produktu leczniczego. Mając na uwadze docelową grupę pacjentów taka sytuacja stwarza zagrożenie dla życia i zdrowia pacjenta i nie pozwoli na zapewnienie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Samodzielna rezygnacja z leczenia może doprowadzić bowiem do pogorszenia stanu zdrowia i hospitalizacji osoby chorej.

Referująca przytoczyła także opinię konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii, w której konsultant zwraca uwagę, że forma tabletki, która jest przyjmowana przez pacjenta, powinna być bezwzględnie oznaczona, tak aby zarówno dla lekarza jak i pacjenta jej właściwości były jednoznaczne.

Następnie wywiązała się długa dyskusja.

Po dyskusji przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDAKTOWANE] pod postacią tabletek (niepowlekanych), które faktycznie są tabletkami ulegającymi rozpadowi w jamie ustnej, może skutkować niepowodzeniem farmakoterapii, a przez to stanowić zagrożenie dla docelowej grupy pacjentów.

Głosy za: 5

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

#### **Ad) 6**

Referujący pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz omówił dokumentację złożoną przez podmiot odpowiedzialny w kolejnej sprawie. Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o zmianę kategorii dostępności produktu leczniczego [REDAKTOWANE], krople do oczu, roztwór, [REDAKTOWANE] z „wydawane z przepisu lekarza – Rp” na „wydawane bez przepisu lekarza – OTC”. Produkt leczniczy [REDAKTOWANE] zawiera substancję czynną [REDAKTOWANE] o działaniu przeciwalergicznym i jest wskazany do leczenia objawów sezonowego alergicznego zapalenia spojówek. Rozpoznanie sezonowego alergicznego zapalenia spojówek przez pacjenta nie powinno stanowić problemu, w związku z tym nie zachodzi ryzyko nieprawidłowego

stosowania produktu leczniczego, ani jego nadużywania w przypadku samoleczenia. Produkty lecznicze zawierające ██████████ stosowane miejscowo można także uznać za bezpieczne. Korzyści dla pacjenta wynikające z dopuszczenia do sprzedaży bez przepisu lekarza produktu leczniczego ██████████ przewyższają ewentualne ryzyko związane z jego stosowaniem.

Zgodnie z § 5 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności produkty lecznicze niespełniające warunków określonych w § 1-4 zalicza się do kategorii dostępności „produkty lecznicze wydawane bez przepisu lekarza – OTC”.

W opinii Komisji dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny potwierdza, że nie występuje żadna z przesłanek określonych w ww. rozporządzeniu, która uzasadniałaby pozostawienie produktu leczniczego ██████████, krople do oczu, roztwór, ██████████ z kategorią dostępności „wydawane z przepisu lekarza – Rp”.

Po dyskusji przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Dopuszcza się możliwość zmiany kategorii dostępności z „wydawane z przepisu lekarza – Rp” na „wydawane bez przepisu lekarza – OTC” produktu leczniczego ██████████ krople do oczu, roztwór, ██████████.

Głosy za: 5

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

#### **Ad) 7**

Referująca pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra omówiła kolejną sprawę. Podmiot odpowiedzialny ██████████ złożył wniosek o dokonanie zmiany w punkcie 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego polegającej na dodaniu zapisu

„██████████”.

Produkt leczniczy ██████████ zawiera jako substancję czynną ambroksolu chlorowoderek o działaniu mukolitycznym. Wskazaniem do stosowania produktu leczniczego ██████████ są ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu. Powyższa zmiana w punkcie 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w różnych postaciach farmaceutycznych – ██████████. Powyższa zmiana była już przedmiotem dyskusji Komisji ds. Produktów Leczniczych na posiedzeniu, które miało miejsce w dniu 16 czerwca 2015 r. Komisja uznała wówczas, że dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny jest niewystarczająca do zaakceptowania takiej zmiany (uchwała nr 1/2015/14). W odpowiedzi na uchwałę Komisji podmiot odpowiedzialny przedstawił argumentację opartą głównie na twierdzeniu, że taka zmiana została zaakceptowana w innych krajach Unii Europejskiej oraz, że jest ona zgodna z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. Argumentacja podmiotu odpowiedzialnego nie wnosi nowych danych, które miałyby wpływ na poprzednie

stanowisko Komisji. Dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny jest niewystarczająca do zaakceptowania proponowanej zmiany, ponieważ zawiera wyniki badań klinicznych dotyczących pacjentów z POChP, u których stosowano tylko tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające 75 mg ambroksolu chlorowodoru. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań klinicznych potwierdzających, że produkty lecznicze w innych postaciach farmaceutycznych będą skuteczne i bezpieczne w długotrwałym stosowaniu u pacjentów z POChP, tak jak produkt leczniczy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. [REDACTED]

[REDACTED] stosowane są w zupełnie innym schemacie dawkowania niż tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających 75 mg ambroksolu chlorowodoru nie można odnieść do produktów leczniczych w innych postaciach farmaceutycznych zawierających inną ilość substancji czynnej. Dokumentacja uzasadniająca wprowadzenie proponowanego zapisu powinna zawierać dane z badania klinicznego potwierdzającego zasadność wprowadzenia proponowanego zapisu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, na które powołuje się podmiot odpowiedzialny, nie stanowią wiążącej podstawy do przeprowadzenia powyższej zmiany, a jedynie wskazówki określające jej podstawę. Stanowisko Komisji zostało oparte na podstawie dokumentacji przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, a nie fakcie, że taka zmiana została zatwierdzona w niektórych państwach europejskich.

Podsumowując, argumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny nie uzasadnia przeprowadzenia zmiany w punkcie 5.1 Charakterystyki.

Po dyskusji przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dla produktów leczniczych:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

jest niewystarczająca do akceptacji zgłoszonej zmiany w punkcie 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Głosy za: 5

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Następnie przewodniczący zamknął posiedzenie Komisji.

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