

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 3/2018 (17)

Szanowni Państwo,

W trzecim numerze Biuletynu z 2018 roku przedstawiamy dwa artykuły.

Pierwszy z nich omawia różnice w sposobie analizy problemów i podejmowaniu decyzji w sprawie leków pomiędzy Amerykańską Agencją Żywności i Leków a Europejską Agencją Leków- na przykładzie rozszerzenia wskazań dla rywaroksabanu.

Drugi tekst poświęcony jest niepożądanym działaniom antybiotyków β-laktamowych

Jak zwykle zamieściliśmy też, materiał omawiający decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa stosowania wielu innych leków. Chcielibyśmy również zainteresować Państwa zakończeniem przeglądu danych na temat produktu leczniczego Esmya. Na zakończenie - apel o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje.

Zachęcamy Państwa do zapoznania się z przygotowanymi przez nas informacjami. Mamy nadzieję, że znajdziecie wśród nich coś interesującego dla siebie.

Prezes Urzędu



dr Grzegorz Cessak

Informacja dotycząca zakończenia przeglądu danych na temat produktu leczniczego Esmya

Information Concerning The Conclusion Of The Review For Medicinal Product Esmya

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *Esmya, octan uliprystalu, mięśniaki macicy, uszkodzenie wątroby, badania czynności wątroby*

Streszczenie:

W związku z zakończeniem przeglądu dotyczącego produktu leczniczego Esmya, po zgłoszeniu przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby stwierdzono, że muszą zostać podjęte nowe środki w celu minimalizacji ryzyka rzadkiego ale ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas stosowania produktu leczniczego Esmya.

Key words: *Esmya, ulipristal acetate, uterine fibroids, liver injury, liver tests*

Summary:

In connection with the conclusion of the review for medicinal product Esmya after reporting serious liver injury, it has recommended that new measures to minimize risk of rare but serious liver injury must be taken.

Po zakończeniu przeglądu danych dokonanego przez Europejską Agencję Leków (The European Medicines Agency, EMA) na temat produktu leczniczego Esmya stosowanego w leczeniu mięśniaków macicy stwierdzono, że muszą zostać podjęte nowe środki w celu minimalizacji ryzyka w odniesieniu do rzadkiego, ale ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas stosowania tego produktu.

Europejska Agencja Leków (EMA) po zakończeniu przeglądu korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Esmya po zgłoszeniu przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczerpu, zaleciła wprowadzenie szeregu środków, w celu zminimalizowania ryzyka rzadkiego, ale ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas przyjmowania produktu leczniczego Esmya zawierającego substancję czynną octan uliprystalu. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Esmya będzie możliwe u niektórych kobiet po wdrożeniu nowych środków.

Powzięte środki obejmują:

- przeciwwskazanie u kobiet ze stwierdzonymi problemami z wątrobą;
- wykonywanie badań czynności wątroby przed, w trakcie i po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Esmya;
- wprowadzenia karty dla pacjentów w celu poinformowania ich o potrzebie monitorowania czynności wątroby i konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby;

- ponadto stosowanie produktu leczniczego Esmya dłużej niż przez jeden cykl leczenia zostało ograniczone do kobiet, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Produkt leczniczy Esmya został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w 2012 roku na drodze procedury scentralizowanej. Stosuje się go u kobiet przed menopauzą w leczeniu umiarkowanych oraz ciężkich objawów mięśniaków macicy, które są nowotworowymi (łagodnymi) guzami macicy. Wykazano skuteczność produktu leczniczego w zmniejszeniu krwawienia oraz niedokrwistości związanej z występowaniem mięśniaków, a także zmniejszeniem wielkości mięśniaków.

Produkt leczniczy Esmya stosuje się w leczeniu mięśniaków macicy w leczeniu przedoperacyjnym, jak również w leczeniu dłuższym (okresowym).

W produkcie leczniczym Esmya znajduje się substancja czynna octan uliprystalu, która działa poprzez przyłączenie do komórek docelowych (receptorów), do których normalnie przyłącza się progesteron. Progesteron kontroluje wzrost błony śluzowej, która wyściela macicę, ale może także powodować powstawanie mięśniaków macicy. Octan uliprystalu blokuje działanie progesteronu i tym samym zmniejsza rozmiar mięśniaków.

Objawy towarzyszące występowaniu mięśniaków to obfite krwawienia z macicy (w trakcie lub poza miesiączką), niedokrwistość (związana z obfitym krwawieniem) oraz bóle brzucha.

Substancja czynna octan uliprystalu występuje również w produkcie leczniczym ellaOne, który jest dopuszczony do stosowania w antykoncepcji awaryjnej, przeznaczonym do doraźnego (jednorazowego) zażycia. U pacjentów leczonych produktem leczniczym ellaOne nie zgłoszono przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby i dlatego nie ma obecnie obaw dotyczących stosowania tego leku.

Przegląd produktu leczniczego Esmya został zainicjowany na wniosek Komisji Europejskiej w dniu 30 listopada 2017 r. na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i 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 Europejskiej Agencji Leków (EMA), na skutek doniesień na temat ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu.

W czasie przeglądu, PRAC wydał tymczasowe zalecenia, dotyczące konieczności regularnego monitorowania czynności wątroby u kobiet przyjmujących produkt leczniczy Esmya oraz zalecenie, że żadna nowa pacjentka nie powinna na razie rozpoczynać leczenia tym produktem leczniczym.

Po zakończeniu przeglądu w dniu 17 maja 2018 r., PRAC wydał ostateczne zalecenia (zastępując środki tymczasowe).

PRAC stwierdził, że przyjmowanie produktu leczniczego Esmya mogło przyczynić się do rozwoju niektórych przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz zalecił ograniczenie stosowania produktu leczniczego Esmya.

Zalecono również przeprowadzenie badań w celu określenia wpływu produktu leczniczego Esmya na wątrobę oraz tego, czy nowe podjęte środki są skuteczne w minimalizowaniu ryzyka uszkodzenia wątroby.

Ostateczne zalecenia PRAC zostały zatwierdzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) - odpowiedzialnego za produkty lecznicze stosowane u ludzi.

Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która wydała decyzję obowiązującą we wszystkich pań-

stwach członkowskich UE w dniu 26 lipca 2018 r.

Został wysłany list do lekarzy informujący ich o nowych warunkach stosowania produktu leczniczego Esmya.

W związku z powyższym sformułowane zostały następujące informacje dla pacjentek oraz fachowych pracowników opieki medycznej.

Informacje dla pacjentek

1. Produkt leczniczy Esmya, stosowany w leczeniu mięśniaków macicy, został poddany przeglądowi, ponieważ u kobiet przyjmujących ten lek wystąpiły przypadki ciężkich problemów z wątrobą, w tym cztery przypadki w których konieczny był przeszczep wątroby.
2. Produkt leczniczy Esmya nie zostanie przepisany pacjentce w przypadku zdiagnozowania problemów z wątrobą.
3. Badania czynności wątroby zostaną wykonane przed rozpoczęciem leczenia i jeżeli wyniki badania okażą się nieprawidłowe nie będzie można rozpocząć leczenia produktem leczniczym Esmya.
4. Badania czynności wątroby zostaną również przeprowadzone w trakcie leczenia oraz po zakończeniu leczenia.
5. Jeżeli badania czynności wątroby nie wykażą problemów z wątrobą, można zastosować pojedynczy cykl leczenia produktem leczniczym Esmya u kobiet, które wkrótce poddadzą się zabiegowi usunięcia mięśniaków.
Produkt leczniczy Esmya może być stosowany dłużej niż w pojedynczym cyklu leczenia u kobiet, które nie mogą zostać poddane operacji.
6. W opakowaniu produktu leczniczego Esmya znajdzie się karta informacyjna z danymi dotyczącymi ryzyka uszkodzenia wątroby i konieczności monitorowania czynności wątroby.
7. Należy przerwać leczenie i natychmiast skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby takie jak zmęczenie, zażółcenia skóry, ciemna barwa moczu, nudności i wymioty.
8. W razie wystąpienia pytań lub wątpliwości dotyczących leczenia, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej

1. Cztery przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzące do transplantacji wątroby i dodatkowe przypadki uszkodzenia wątroby zostały stwierdzone u pacjentek leczonych produktem leczniczym Esmya (octan uliprystalu). Pomimo niepewności co do istnienia związku przyczynowego, wprowadzono następujące środki w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka uszkodzenia wątroby:

- Przeciwwskazanie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby.
- Ograniczone wskazanie do przerywanego leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym: produkt leczniczy Esmya powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego.

Oprócz tego produkt leczniczy Esmya pozostaje nadal wskazany do stosowania w pojedynczym cyklu, (który trwa do 3 miesięcy) w przedoperacyjnym leczeniu umiarkowanych i poważnych objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

- Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, co miesiąc w trakcie pierwszych dwóch cykli leczenia, a następnie według wskazań klinicznych. Badania czynności wątroby należy również wykonać 2-4 tygodnie po zakończeniu leczenia.
- Leczenie produktem leczniczym Esmya nie należy rozpoczynać, jeśli aktywność transaminaz (ALT

i AST) są wyższe niż 2 razy górna granica normy.

- Leczenie powinno zostać przerwane u pacjentów z aktywnością transaminaz wyższe niż 3 razy górna granica normy.
2. Fachowi pracownicy opieki medycznej powinni poinformować swoje pacjentki o objawach uszkodzenia wątroby oraz działaniach, które należy podjąć razie stwierdzenia objawów uszkodzenia wątroby. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących uszkodzenie wątroby leczenie należy przerwać. Pacjentki należy natychmiast poddać badaniu, w tym dotyczącym czynności wątroby
3. Fachowi pracownicy opieki medycznej przepisujący produkt leczniczy Esmya w Unii Europejskiej otrzymali pismo z dalszymi szczegółami.

Materiały źródłowe:

1. https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury_en.pdf
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/02/news_detail_002902.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

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 Sobieraj

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

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

Streszczenie:

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 2018 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 in the period from April to June 2018, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od kwietnia do czerwca 2018 r.

Produkty lecznicze zawierające retinoidy

Retinoidy są przyjmowane doustnie bądź stosowane w postaci kremów lub żeli, głównie w leczeniu różnych schorzeń skóry, w tym ciężkich postaci trądziku i łuszczyca. Niektóre retinoidy są również stosowane w leczeniu pewnych postaci nowotworów złośliwych.

Następujące retinoidy, dopuszczone do obrotu na drodze procedury krajowej w wielu państwach członkowskich UE, zostały objęte niniejszym przeglądem: acytretyna, adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina.

Alitretynoina została także dopuszczona do obrotu na drodze procedury centralnej jako Panretin w leczeniu zmian skórnych u osób chorych na AIDS z mięśniakiem Kaposiego (rodzaj raka skóry).

Beksaroten został dopuszczony do obrotu na drodze procedury centralnej jako Targretin w leczeniu chłoniaka skórniego z komórek T (CTCL, rzadki nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej).

W dniu 8 lipca 2016 r. na wniosek Wielkiej Brytanii wszczęto procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócono się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), o dokonanie przeglądu rutynowych środków zminimalizowania ryzyka obowiązujących dla retinoidów stosowanych doustnie i miejscowo, aby zagwarantować dokładne i konsekwentne omówienie dostępnych danych i informacji na temat zagrożeń związanych z niepożądanymi działaniami teratogennymi i zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi w drukach informacyjnych. Poproszono komitet PRAC o dokonanie oceny wpływu wyżej wymienionych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających retinoidy i wydanie zalecenia stwierdzającego, czy pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Komitet PRAC wziął pod uwagę całość przedłożonych danych, w tym odpowiedzi udzielone przez podmioty odpowiedzialne, dotyczące spójności i skuteczności obowiązujących rutynowych i dodatkowych środków zminimalizowania ryzyka stosowania

doustnie i miejscowo podawanych produktów leczniczych zawierających retinoidy, w odniesieniu do działania teratogennego i zaburzeń neurologicznych i psychicznych. Ponadto komitet PRAC uwzględnił opinie pacjentów i personelu medycznego dotyczące ich wiedzy na temat ryzyka teratogennego działania związanego ze stosowaniem leków zawierających retinoidy oraz świadomości w tym zakresie.

W odniesieniu do ryzyka działania teratogennego potwierdzono, że wszystkie doustnie podawane retinoidy (acytretyna, alitretynoina, beksaroten, izotretynoina i tretynoina) są w wysokim stopniu teratogenne i w związku z tym ich stosowanie musi być nadal przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczną metodę antykoncepcji.

W przypadku stosowania doustnych retinoidów (*acytretyna, alitretynoina i izotretynoina*), służących głównie do leczenia schorzeń skóry, u pacjentek zdolnych do posiadania potomstwa, muszą być spełnione warunki określone w specjalnym programie zapobiegania ciąży (m.in. wykonywanie testów ciążowych przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia; stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej w trakcie i po zakończeniu leczenia; „formularz potwierdzenia”, że udzielono pacjentce odpowiednich porad; „karta przypominająca dla pacjentki” z informacją, że leku nie wolno stosować w okresie ciąży oraz informacjami o wykonywaniu testów ciążowych i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji).

Natomiast w odniesieniu do *tretynoiny i beksarotenu* uznano, że w świetle wskazań onkologicznych, specjalistycznego leczenia w warunkach szpitalnych i grup ryzyka, obowiązujące zasady minimalizacji ryzyka są odpowiednie i proporcjonalne do zagrożenia. Komitet PRAC stwierdził także, że potrzebna jest dalsza harmonizacja i usprawnienie środków ujętych w programie zapobiegania ciąży, w tym wchodzących w ich skład materiałów edukacyjnych dotyczących doustnie podawanych retinoidów – acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny – aby zapewnić ich optymalne dostosowanie do wspierania dyskusji pacjentów z personelem medycznym na temat zagrożeń i związanych z nimi środków minimalizacji ryzyka.

Komitet PRAC dodatkowo rozważał, że należy przeprowadzić badanie nad wykorzystaniem leku, obejmujące doustnie podawane retinoidy (acytretyna, alitretynoina i izotretynoina) wraz z ankietą uzupełniającą, aby ocenić skuteczność proponowanych uaktualnionych środków minimalizacji ryzyka.

Uznano także za odpowiedni bezpośredni komunikat adresowany do personelu medycznego, dotyczący wszystkich retinoidów stosowanych doustnie i miejscowo.

W odniesieniu do ryzyka teratogennego działania miejscowo podawanych retinoidów (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tretynoina i tazaroten) komitet PRAC stwierdził, że dostępne dane wskazują, iż po zastosowaniu miejscowym przewidywane narażenie ogólnoustrojowe jest nieznaczne i ryzyko powikłań dla płodu jest mało prawdopodobne. Mając jednak na uwadze, że ludzie są gatunkiem najbardziej narażonym na embriopatię retinoidową oraz że kilka innych czynników, takich jak nadmierne używanie (np. za długo, na zbyt duże powierzchnie skóry) oraz uszkodzenie bariery skórnej, może przyczynić się do zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia, komitet PRAC zgodził się z opinią, że nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania teratogennego. W związku z tym komitet PRAC zalecił, biorąc pod uwagę niezagrażający życiu rodzaj wskazań, aby miejscowe stosowanie retinoidów było przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet planujących zajście w ciążę.

Odnosnie do ryzyka występowania zaburzeń psychicznych takich jak depresja i lęk, komitet PRAC zwrócił uwagę na ograniczenia w dostępnych danych i uznał, że w przypadku doustnie podawanych retinoidów nie można ustalić wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego. Jednak wobec faktu, że pacjenci z ciężkimi schorzeniami skóry mogą być bardziej podatni na zaburzenia psychiczne z uwagi na charakter choroby, komitet PRAC zalecił wprowadzenie pewnych zmian w drukach informacyjnych. Odpowiednie ostrzeżenia zostaną umieszczone w ulotce dla pacjenta dotyczącej retinoidów podawanych doustnie. Ulotka będzie także zawierała informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych, na które powinni zwrócić uwagę pacjenci i ich rodziny (takich jak wahania nastroju lub zmiany zachowania).

Komitet PRAC zwrócił również uwagę na wyjątkowo ograniczone dane dotyczące zaburzeń psychicznych po miejscowym zastosowaniu retinoidów. Uwzględniając powyższe argumenty oraz nieznaczne narażenie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu retinoidów, komitet PRAC uznał za zbędne dalsze działania mające na celu minimalizację ryzyka.

W świetle powyższych faktów komitet PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających retinoidy, pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach in-

formacyjnych i planie zarządzania ryzykiem, a także w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i komunikacie na ten temat.

Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 21 czerwca 2018 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

Produkty lecznicze zawierające walproinian i jego pochodne

Leki zawierające walproinian stosowane są w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, a w niektórych państwach członkowskich UE również w profilaktyce migrenowych bólów głowy. Składnikiem czynnym tych leków może być kwas walproinowy, walproinian magnezu, walproinian sodu, diwalproinian sodu lub walpromid. Leki te stosowane w ciąży, mogą powodować wady rozwojowe u płodu i zaburzenia rozwojowe dziecka już po urodzeniu. Pomimo wcześniejszych zaleceń mających na celu lepsze informowanie pacjentów o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem tych leków, kobiety nadal nie zawsze otrzymywały adekwatne informacje we właściwym czasie. W związku z czym zaistniała potrzeba ponownej oceny skuteczności środków mających na celu ograniczenie ryzyka.

Procedurę weryfikacji danych dotyczących leków zawierających walproinian wszczęto w dniu 9 marca 2017 r. na wniosek francuskiej agencji ds. leków (ANSM) zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Weryfikację przeprowadził po raz pierwszy komitet PRAC, którego zalecenia zostały następnie rozpatrzone przez Grupę Koordynacyjną ds. Procedury Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

PRAC wziął pod uwagę całość danych przedstawionych dla walproinianu i jego pochodnych w odniesieniu do ryzyka działania teratogennego i wpływu na rozwój układu nerwowego, zastosowania w praktyce klinicznej i skuteczności obowiązujących środków mających na celu ograniczenie ryzyka. Obejmowały one odpowiedzi przedstawione przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz ustalenia naukowych grup doradczych z dziedziny neurologii i psychiatrii. Po-

nadto PRAC wziął pod uwagę opinie organizacji pacjentów, samych pacjentów, ich rodzin i opiekunów oraz opinie personelu medycznego z wysłuchania publicznego i zorganizowanego w tym celu spotkania.

PRAC potwierdził znane ryzyko ekspozycji na walproinian i jego pochodne *in utero*, z którym wiąże się zwiększone ryzyko zaburzeń rozwoju i wad wrodzonych u potomstwa. Nie stwierdzono nowych istotnych informacji w odniesieniu do tego ryzyka.

PRAC stwierdził, że obowiązujące środki mające na celu ograniczenie ryzyka nie były wystarczająco skuteczne dla uniknięcia niezamierzonej ekspozycji na walproinian i jego pochodne *in utero* we wszystkich wskazaniach.

Uznano, że środki mające na celu ograniczenie ryzyka dla produktów leczniczych zawierających walproinian lub substancje pokrewne należy wzmocnić poprzez przeciwwskazania we wszystkich wskazaniach (padaczka, zaburzenia dwubiegunowe i profilaktyka migreny) u kobiet/dziewcząt zdolnych do posiadania potomstwa, jeżeli nie są spełnione warunki programu zapobiegania ciąży (m.in. ocena zdolności pacjentki do zajścia w ciążę; wykonanie testu ciążowego przed i w trakcie leczenia; udzielenie porad w sprawie zagrożeń związanych z leczeniem i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji; weryfikacja prowadzonego leczenia przez specjalistę przynajmniej raz w roku; nowy formularz potwierdzenia znajomości zagrożeń związanych z leczeniem).

Zgodnie z ustaleniami program zapobiegania ciąży powinien uwzględniać fakt, że jeżeli kobieta stosująca lek we wskazaniu przeciw padaczce planuje ciążę, wówczas specjalista z doświadczeniem w leczeniu padaczki musi dokonać ponownej oceny terapii walproinianem i rozważyć alternatywne opcje leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie przed poczęciem i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji. Jeżeli zmiana leczenia jest niemożliwa, kobieta powinna uzyskać dodatkowe porady dotyczące ryzyka związanego z walproinianem dla płodu, pomagające jej w podjęciu świadomej decyzji na temat planowania rodziny.

Produkty lecznicze zawierające walproinian stosowane w leczeniu padaczki są przeciwwskazane w ciąży, o ile istnieje odpowiednia alternatywna opcja leczenia. W przypadku stosowania w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych i profilaktyce migreny stosowanie tych produktów w ciąży jest całkowicie przeciwwskazane.

Ponadto PRAC zalecił wprowadzenie innych zmian

w drukach informacyjnych, takich jak ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i aktualizacji informacji na temat zagrożeń związanych z ekspozycją w czasie ciąży, w celu lepszego poinformowania lekarzy i pacjentów.

Stwierdzono również, że zaistniała konieczność aktualizacji materiałów edukacyjnych w celu pełnego poinformowania pacjentów i personelu medycznego o zagrożeniu dla płodu w przypadku ekspozycji na walproinian in utero oraz wprowadzenia pewnych dodatkowych środków mających na celu ograniczenie ryzyka, takich jak wizualne przypomnienie na opakowaniu zewnętrznym, karta pacjenta czy formularz potwierdzenia w celu zwiększenia świadomości co do zagrożeń i konieczności stosowania antykoncepcji.

Ważne jest, żeby pacjenci rozmawiali o swoich obawach związanych ze stosowanym lekiem z właściwymi przedstawicielami personelu medycznego. Kobiety i dziewczęta, którym przepisano walproinian, nie powinny przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem, gdyż w ten sposób mogą zaszkodzić sobie lub nienarodzonemu dziecku.

Zlecono również przeprowadzenie badań porejestacyjnych w celu oceny skuteczności środków mających na celu ograniczenie ryzyka. Ustalono podstawowe elementy bezpośredniego komunikatu dla lekarzy, wraz z harmonogramem jego dystrybucji.

Przeanalizowano także dostępne dowody naukowe na temat ryzyka wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju układu nerwowego u potomstwa po ekspozycji ojca oraz ryzyko wad wrodzonych i zaburzeń rozwoju układu nerwowego u potomstwa trzeciej generacji i stwierdzono, że wnioski można wyciągnąć dopiero po przeprowadzeniu dodatkowych badań. Z tego powodu zwrócono się o przeprowadzenie odpowiednich badań porejestacyjnych.

Po analizie zaleceń komitetu PRAC, grupa CMDh zgodziła się z ogółem przedstawionych wniosków i uznała, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pochodne walproinianu pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druków informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

Ponadto na prośbę podmiotów odpowiedzialnych CMDh przeanalizował proponowane zalecenia w stosunku do preparatów dożylnych przeznaczonych do doraźnego (krótkiego) leczenia padaczki, kiedy niemożliwe jest podawanie leków drogą doustną.

CMDh wyjaśnił, że zmiany w drukach informacyjnych oraz inne rutynowe środki służące do informowania o ryzyku dla płodu w przypadku stosowania walproinianu w okresie ciąży dla wszystkich lekarzy i pacjentów, dotyczą wszystkich produktów leczniczych zawierających walproinian i jego pochodne, niezależnie od drogi podania. Ponadto powinien obowiązywać plan zarządzania ryzykiem dla wszystkich produktów.

Natomiast w przypadku pozostałych środków mających na celu ograniczenie ryzyka typu karty pacjenta, CMDh wyjaśnia, że informacje mają służyć jako przypomnienie w przypadku długiego stosowania walproinianu. Z uwagi na to, że preparaty do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do krótkiego stosowania, najprawdopodobniej karta pacjenta będzie miała ograniczoną wartość. Z tego powodu uważa się, że dla produktów do wstrzykiwań zawierających walproinian i jego pochodne karta pacjenta nie jest wymagana.

Podobnie coroczny formularz potwierdzający znajomość zagrożeń nie jest uznawany w tym przypadku za istotny. Z uwagi na to, że leczenie pacjentek zostanie ostatecznie zmienione na postać walproinianu nieprzeznaczoną do wstrzykiwań, uznaje się, że coroczny przegląd będzie prowadzony w ramach środków mających na celu ograniczenie ryzyka zalecanych dla leczenia doustnego i zostanie wówczas wykorzystany coroczny formularz potwierdzający znajomość zagrożeń.

Co do innych działań z zakresu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii i badań wymaganych w celu dodatkowego przeanalizowania potencjalnych zagrożeń związanych z produktami zawierającymi walproinian i jego pochodne oraz oceny skuteczności środków mających na celu ograniczenie ryzyka CMDh wyjaśnił, że badania te nie będą dotyczyły produktów do wstrzykiwań, ponieważ informacje, które można zgromadzić dla tych produktów, są ograniczone i prawdopodobnie mają niewielkie znaczenie wobec krótkiego czasu stosowania, często w sytuacjach nagłych i tylko w przypadkach, gdy nie mogą być podawane produkty doustne.

Stanowisko CMDh przyjęto większością głosów, w związku z czym zostało ono przesłane do Komisji Europejskiej, która w dniu 31 maja 2018 r. wydała prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.

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 kwietnia do czerwca 2018 r., zakończone rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Substancja czynna	
Aciclovir, hydrocortisone	Cholic acid (dotyczy leków wskazanych w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgnej, ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), niedoborem racemazy 2- (lub α -) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7 α -hydr oksylazy cholesterolowej (CYP7A1))
Acitretin	Ciclosporin (dotyczy tylko postaci do podania miejscowego)
Aclidinium bromide, formoterol fumarate dihydrate	Clindamycin phosphate, tretinoin
Adenosine	Conestat alfa
Afatinib	Dabigatran
Aflibercept (dotyczy tylko wskazań okulistycznych)	Dalbavancin
Alemtuzumab	Dapagliflozin
Alirocumab	Daratumumab
Aliskiren; aliskiren hydrochlorothiazide	Darbepoetin alfa
Anagrelide	Deferiprone
Anastrozole	Defibrotide
Atezolizumab	Delamanid
Atovaquone, proguanil	Denosumab (dotyczy produktów wskazanych w leczeniu osteoporozy i utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej z rakiem gruczołu krokowego)
Autologiczna frakcja komórkowa wzbogacona o CD34+, zawierająca komórki CD34+ transdukowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA deaminazy adenozykowej (ADA) z ludzkich komórek macierzystych układu krwiotwórczego/progenitorowych (CD34+)	Roztocze kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae (Alergen do stosowania wyłącznie w celach terapeutycznych, wyłącznie w jamie ustnej, produkty dopuszczone do obrotu w drodze procedury wzajemnego uznawania (MRP) i procedury zdecentralizowanej (DCP))
Azilsartan medoxomil	Desflurane
Aztreonam (dotyczy tylko leków do inhalacji)	Dexamethasone (dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie wskazanych w objawowym leczeniu szpiczaka mnogiego)
Bedaquiline	Dexibuprofen
Bexarotene	Diboterminalfa
Bezlotoxumab	Dinutuximab beta
Bivalirudin	Dornase alfa
Blinatumomab	Duloxetine
Bosentan	Eculizumab
Bromazepam	Efmorotocog alfa
Buprenorphine	Elotuzumab
Cariprazine	Eluxadoline
Carvedilol, ivabradine	Empagliflozin, linagliptin
Ceftaroline fosamil	Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide
Ceftolozane, tazobactam	Emtricitabine, tenofovir alafenamide
Ceritinib	Eribulin
Cerliponase alfa	Erlotinib
Cetuximab	
Chenodeoxycholic acid	
Cholic acid (dotyczy leków wskazanych w leczeniu wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3 β -h ydroksy- Δ 5-C27-steroidowej lub 5 β -reduktazy- Δ 4-3-oksosteroidowej)	

Ethinylestradiol, gestodene (dotyczy tylko postaci do podania przezskórnego)
Ethinylestradiol, norethisterone
Etidronate
Etifoxine
Etoposide
Etravirine
Ezetimibe
Fenofibrate
Fenoterol (tylko wskazania dotyczące układu oddechowego)
Fentanyl (dotyczy tylko postaci – systemy transdermalne oraz produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Ferric citrate coordination complex
Fluciclovine (18F)
Fludarabine
Fluocinolone acetonide (dotyczy tylko iniekcji do ciała szklistego w aplikaturze)
Flupirtine
Flutemetamol (18F)
Fluvoxamine
Follitropin delta
Fosamprenavir
Glycerol phenylbutyrate
Glycopyrronium (dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie wskazanych w leczeniu objawowym ciężkiej postaci ślinotoku)
Granisetron (dotyczy tylko leków postaci systemów transdermalnych)
Guanfacine
Human tetanus immunoglobulin
Hydroxyzine; hydroxyzine chloride, hydroxyzine pamoate (dotyczy wszystkich kombinacji dla hydroksazyny)
Idarucizumab
Idebenone (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Iloprost (dotyczy tylko leków w postaci areozolu)
Indacaterol, glycopyrronium bromide
Indinavir
Insulin aspart
Insulin degludec, liraglutide
Insulin degludec; insulin degludec, insulin aspart
Insulin detemir
Insulin glargine
Insulin human (dotyczy tylko postaci do podawania dootrzewnowego)
Insulin human; insulin human, insulin isophane (dotyczy tylko postaci do podawania przezskórnego lub dożylnego)
Irinotecan (dotyczy tylko leków w postaci liposomalnej)
Isavuconazole

Ixazomib
Ixekizumab
Ketoconazole (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Ketoprofen (dotyczy wszystkich postaci z wyjątkiem do podawania miejscowego)
Ketotifen (dotyczy tylko postaci doustnych)
Latanoprost (dotyczy tylko produktów ze wskazaniem pediatrycznym)
Leflunomide
Losartan
Ludzki czynnik krzepnięcia X
Ludzki czynnik von Willebranda
Lurasidone
Lysine acetylsalicylate
Macitentan
Mecasermin
Melatonin
Meningococcal group B vaccine (recombinant, adsorbed)
Mepolizumab
Metformin, saxagliptin
Methoxyflurane
Methylphenidate
Metronidazole, neomycin, nystatin
Midazolam (z wyjątkiem roztworu do płukania jamy ustnej wskazanego w leczeniu długotrwałych, ostrych napadów drgawkowych)
Mieszanina polinuklearnego tlenowodorotlenku żelaza(III), sacharozy i skrobi
Migalstat
Minoxidil (dotyczy tylko postaci do podawania miejscowego)
Modafinil
Naloxegol
Necitumumab
Nelarabine
Nonacog beta pegol
Norethisterone
Nusinersen
Obinutuzumab
Ocriplasmin
Ofatumumab
Olaratumab
Osimertinib
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (cały wirion, inaktywowany, namnażany w hodowli komórkowej); Prepandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (cały wirion, inaktywowany, namnażany w hodowli komórkowej)
Panitumumab

Para-aminosalicylic acid (dotyczy tylko leków dopuszczonych do obrotu centralnie)
Parathyroid hormone
Pasireotide
Patiromer
Pazopanib
Pentosan polysulfate sodium (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Pilocarpine (wszystkie postacie, z wyjątkiem ocznych/okulistycznych)
Piperacillin, tazobactam
Pitolisant
Posaconazole
Prucalopride
Quinagolide
Raltegravir
Retigabine
Riociguat
Rituximab
Rolapitant
Ropivacaine
Sapropterin
Saquinavir
Sevelamer
Siltuximab
Simeprevir
Sirolimus
Sofosbuvir, ledipasvir
Stiripentol
Strontium ranelate
Sulfur hexafluoride
Susoctocog alfa
Suxamethonium
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi komponenta acelularna) i przeciwko Haemophilus influenzae typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana)

Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, poliomyelitis (inaktywowana) (zaadsorbowana, zmniejszona ilość antygenów)
Szczepionka przeciw durowi brzuszemu (polisacharydowa)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw rotawirusowi (żywa, doustna)
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)
Szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko Haemophilus influenzae typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana)
Tasonermin
Telavancin
Tenofovir alafenamide
Terbinafine
Teriflunomide
Tilmanocept
Tobramycin (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie w postaci roztworów do nebulizacji)
Tofacitinib
Tolvaptan (dotyczy produktów wskazanych w leczeniu dorosłych pacjentów z autosomalną dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek)
Treosulfan
Triazolam
Trifluridine, tipiracil
Turoctocog alfa
Vernakalant
Vigabatrin
Vortioxetine
Zoledronic acid (dotyczy tylko leków wskazanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym oraz leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową)

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 kwietnia do czerwca 2018 r.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczno-

ści 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.

Botulinum B toxin (PSUSA/00000428/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **NeuroBloc**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną toksynę botulinową typu B, wskazanego w leczeniu dystonii szyjnej (kręczy karku) u dorosłych.

W momencie przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wprowadzono dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka (materiały edukacyjne dla lekarzy i pacjentów) z uwagi na ważne zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem pozarejestrycyjnym i rozprzestrzenianiem się toksyn. Biorąc pod uwagę słaby wskaźnik odpowiedzi (1%) na kwestionariusze, obecność produktu na rynku od kilku lat, spadek sprzedaży i zmniejszenie ekspozycji pacjentów, a także niewielką liczbę zgłaszanych działań niepożądanych, komitet PRAC uznaje, że na tym etapie wystarczające będą rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka i rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W związku z tym materiały edukacyjne są wycofywane i nie powinny stanowić warunku dopuszczenia do obrotu.

Carfilzomib (PSUSA/00010448/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kyprolis**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną karfilzomib, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania zakażeń wirusem półpaśca oraz splątania do działań niepożądanych z częstością występowania „często”. Powinno być również wyraźnie opisane, że częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca jest wyliczona w oparciu o dane z badań klinicznych. Ponadto w punkcie 4.2 ChPL powinna zostać dodana informacja, że u pacjentów leczonych produktem Kyprolis należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca.

Cobicistat (PSUSA/00010081/201708)

Cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir disoproxil (PSUSA/00010082/201708) Powyższe procedury dotyczyły produktów leczniczych **Tybost i Striblid**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną odpowiednio cobicystat i kobicystat z elwitegrawirem, emtrycytabiną oraz dizoproksylutenofowirem, wskazanych do sto-

sowania u dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3 i 4.5 ChPL, dodania przeciwwskazania/ostrzeżenia dotyczącego równoczesnego podawania z lurazydonem.

Daptomycyn (PSUSA/00000931/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cubicin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną daptomycynę, wskazanego w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich, prawostronnego infekcyjnego zapalenia wsierdza wywołanego przez *Staphylococcus aureus* oraz bakteriemii wywołanej przez *Staphylococcus aureus*. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania małopłytkowości jako działania niepożądanego o częstości nieznanej w ramach zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Denosumab (PSUSA/00009119/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xgeva**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną denosumab, tylko we wskazaniu do stosowania w powikłaniach kostnych związanych z przerzutami do układu kostnego oraz w guzie olbrzymiokomórkowym kości.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL poprzez dodanie informacji, że na podstawie wyników czterech badań klinicznych III fazy z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości, częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem Xgeva wyniosła 54/3691 (1,5%), a u pacjentów otrzymujących lek porównawczy, którym był kwas zoledronowy — 33/3688 (0,9%) i że różnica ta była statystycznie znamienne. Częstość skumulowana na koniec pierwszego roku leczenia wyniosła 1,1% w przypadku denosumabu i 0,6% w przypadku kwasu zoledronowego. Komitet PRAC uznał również za konieczne wystosowanie komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia w celu przekazania powyższych nowych informacji.

Dulaglutide (PSUSA/00010311/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Trulicity**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dulaglutyd, wskazanego u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółcio-

wego jako działań niepożądanych z częstością występowania „niezbyt często”.

Eftrenonacog alfa (PSUSA/00010499/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Alprolix**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eftrenonacog alfa, wskazanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 i 4.8 ChPL, dodania informacji, że nadwrażliwość jest dobrze znanym działaniem niepożądanym w kontekście leczenia czynnikami krzepnięcia, gdzie anafilaksja stanowi najcięższą postać reakcji nadwrażliwości.

Eltrombopag (PSUSA/00001205/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Revolade**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eltrombopag, wskazanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, małopłytkowości w wirusowym zapaleniu wątroby typu C oraz nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania informacji, o wpływie eltrombopagu na wyniki badań laboratoryjnych. Eltrombopag jest intensywnie zabarwiony i w związku z tym może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Revolade zgłaszano przypadki zabarwienia surowicy oraz wpływu na wyniki oznaczania bilirubiny całkowitej i kreatyniny. W przypadku rozbieżności pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych a objawami klinicznymi, pomocne w ustaleniu ważności wyniku może być ponowne wykonanie badania przy użyciu innej metody.

Fentanyl (PSUSA/00002886/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fentanyl, w postaci do podania przezśluzówkowego, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie, Effentora, Instanyl, Pecfent wskazanych w leczeniu bólu przebijającego (ang. BTP – *break through pain*) u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 i 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia, że podobnie jak w przypadku innych opioidów, w razie niewystarczającej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę fentany-

lu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidem. Wskazane może być zmniejszenie dawki fentanylu, przerwanie leczenia fentanylem lub weryfikacja metody leczenia. Zmianie podlega również częstość występowania przypadków uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów, z „rzadko” na „znane są przypadki”.

Ponadto, w punkcie 4.8 ChPL dodano do działań niepożądanych zespół z odstawienia u noworodków, uzależnienie od leków oraz nadużywanie leków z nieznaną częstością występowania.

Zmiana dotyczyła również punktu 5.1 ChPL, dodania informacji, że opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub oś podwzgórze-przysadka-gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z tych zmian hormonalnych.

Ibuprofen (PSUSA/00001712/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Pedea**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibuprofen, wskazanego w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (procedura dotyczy tylko ibuprofenu w powyższym wskazaniu).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania perforacji żołądka do działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Icatibant (PSUSA/00001714/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Firazyr**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną octan ikatybantu, wskazanego w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8ChPL, dodania pokrzywki do działań niepożądanych w kategorii - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznaną”.

Idelalisib (PSUSA/00010303/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zydelig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną idelalizyb, wskazanego do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (ry-

tuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia, że po zastosowaniu idealizybu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się już istniejącymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi w diagnozie różnicowej należy rozważyć PML. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu wykluczenia PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Methotrexate (PSUSA/00002014/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metotreksat, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie **Jylamvo** oraz **Nordimet** wskazanych w reumatologii, dermatologii i onkologii. Zmiana dotyczy aktualizacji następujących punktów ChPL:

- punktu 4.2 ChPL, w przypadku produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem, w którym należy go podawać raz na tydzień, w celu lepszego uwydatnienia ostrzeżenia, że w leczeniu chorób reumatologicznych lub dermatologicznych produkty lecznicze zawierające metotreksat wolno przyjmować tylko raz w tygodniu. Błędy dawkowania podczas stosowania metotreksatu mogą spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze zgonem włącznie. Należy bardzo uważnie zapoznać się z treścią tego punktu charakterystyki produktu leczniczego. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL dodano informację, że lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania oraz powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że metotreksat należy przyjmować tylko raz w tygodniu. Pacjentowi należy uświadomić, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień. W punkcie 4.9 ChPL doda-

no również ostrzeżenie, że notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe;

- punkt 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki u ludzi oraz powoduje zaburzenia płodności, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Ponadto dodano ostrzeżenia, że u ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone. Przed zastosowaniem leku należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzała płciowo, w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję;
- punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji, że zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na foliany, zwiększając ich toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję czy zapalenie jamy ustnej. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać ich jednoczesnego stosowania;
- punktu 4.6 w celu dodania informacji o antykoncepcji kobiet i mężczyzn. Ważne jest, aby w okresie leczenia metotreksatem pacjentka nie zaszła w ciążę, więc konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie przyjmowania metotreksatu i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy przed rozpoczęciem leczenia poinformować ją o ryzyku wad rozwojowych związanych z metotreksatem i jednoznacznie potwierdzić, że nie jest ona w ciąży, podejmując odpowiednie działania, np. wykonując test ciążowy. W czasie leczenia należy powtarzać wykonywanie testów ciążowych, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić w sprawie zapobiegania i planowania ciąży. W przypadku mężczyzn nie wiadomo, czy metotreksat występuje w nasieniu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat ma działanie geno-

toksyczne, a więc nie można całkowicie wykluczyć genotoksycznego działania na plemniki. Ograniczone dowody kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych lub poronień po narażeniu ojca na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień). W przypadku większych dawek nie ma wystarczających danych do oszacowania ryzyka wad rozwojowych lub poronienia po narażeniu ojca na lek. W ramach środków ostrożności zalecane jest, aby pacjenci aktywni seksualnie lub ich partnerki stosowali niezawodne metody antykoncepcji w czasie leczenia pacjenta i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ponadto stosowanie metotreksatu w okresie ciąży we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia metotreksatem lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy udzielić jej porad medycznych dotyczących ryzyka szkodliwego wpływu leczenia na dziecko i wykonywać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na rozrodczość, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; notowano przypadki śmierci płodu, poronień i (lub) wad wrodzonych (np. dotyczących twarzoczaszki, układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego lub kończyn). U ludzi metotreksat ma silne działanie teratogenne i narażenie na jego wpływ w czasie ciąży powoduje zwiększenie ryzyka poronień samoistnych, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i wad wrodzonych.

- Poronienia samoistne notowano u 42,5% kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu ze wskaźnikiem 22,5%, notowanym u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.
- Poważne wady wrodzone występowały u 6,6% żywych urodzeń u kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu z około 4% żywych urodzeń u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.

Nie ma wystarczających danych dotyczących narażenia w okresie ciąży na metotreksat w dawkach powyżej 30 mg/tydzień, ale przewiduje się większy

wskaźnik poronień samoistnych i wad wrodzonych.

Notowano przypadki prawidłowej ciąży, jeśli zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

- punktu 4.8 ChPL, w celu dodania do działań niepożądanych zaburzeń limfoproliferacyjnych z częstością występowania „bardzo rzadko” oraz martwicy kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych) z nieznaną częstością występowania.

Naltrexone, bupropion (PSUSA/00010366/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mysimba**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naltrekson z bupropionem, do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w celu dodania informacji, że pokrzywka jest nie tylko działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu bupropionu, lecz także po zastosowaniu połączenia substancji naltrekson + bupropion. W oparciu o zintegrowane dane z badań klinicznych, częstość występowania pokrzywki jest „niezbyt częsta” w przypadku leczenia połączeniem substancji naltrekson + bupropion.

Oritavancin (PSUSA/00010368/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Orbactiv**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną orytawancynę, wskazanego do stosowania w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia, że orytawancynę należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 3 godziny, aby uniknąć reakcji związanych z infuzją. Wlewy dożylnie orytawancyny mogą wywołać reakcje podobne do zespołu „czerwonego człowieka” (ang. „red man syndrome”), na przykład nagłe zaczerwienienie górnej części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. W razie wystąpienia reakcji przerwanie lub zmniejszenie szybkości infuzji może spowodować ustąpienie tych objawów. Ponadto, zespół „czerwonego człowieka” należy dodać do działań niepożądanych z częstością występowania „rzadko”.

Ospemifene (PSUSA/00010340/201708)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Senshio**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ospemifen, wskazanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej objawowej atrofi sromu i pochwy u kobiet po menopauzie.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania bólu głowy do działań niepożądanych z częstotnością występowania „często”.

Pantoprazole (PSUSA/00002285/201708)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pantoprazol, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie **Controloc Control**, **Pantoloc Control**, **Pantozol Control** oraz **Somac Contro**, wskazanych w leczeniu objawów choroby refluksowej przełyku.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania parestezji (wrażenie łaskotania, kłucia, mrowienia, pieczenia lub drętwienia) oraz hipokalcemii związanej z hipomagnezemią z nieznaną częstotnością występowania. Jeśli pacjent przyjmuje pantoprazol przez ponad trzy miesiące, możliwe jest zmniejszenie stężenia magnezu we krwi pacjenta. Objawy niskiego stężenia magnezu mogą obejmować uczucie zmęczenia, mimowolne skurcze mięśni, dezorientację, drgawki, zawroty głowy lub przyspieszoną akcję serca. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Małe stężenie magnezu może również prowadzić do zmniejszenia stężenia potasu i wapnia we krwi. Lekarz może zlecić regularne badania krwi w celu kontrolowania stężenia magnezu.

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, wskazanego do stosowania w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, chłoniaka Hodgkina oraz raka urotelialnego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania „zapalenia osierdza” oraz „wysięku osierdziowego”, jako nowych działań niepożądanych produktu leczniczego, z częstotnością występowania „niezbyt często” oraz dodania przypisu do uwzględnionego/znanego już działania niepożądanego produktu leczniczego „zespół miasteniczny”, aby wskazać, że obejmuje ono także zalecany termin „miastenia rzekomoporaźna”.

Perampanel (PSUSA/00009255/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Fycompa**, dopuszczonego do obrotu centralnie,

zawierającego jako substancję czynną perampanel, wskazanego w leczeniu napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych oraz napadów toniczno-klonicznych pierwotnych uogólnionych u pacjentów dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z padaczką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia o poważnych niepożądanych reakcjach skórnych (SCARs, ang. *Severe cutaneous adverse reactions*), w tym reakcji na lek przebiegającej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, w związku z leczeniem perampanelem. Przepisując lek, należy poinformować pacjentów o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a następnie uważnie monitorować pacjenta pod kątem reakcji skórnych. Do objawów DRESS należą zwykle, między innymi, gorączka, wysypka związana z zajęciem innego układu narządów, limfadenopatia, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby oraz eozynofilia. Należy pamiętać, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka czy limfadenopatia, mogą występować nawet bez widocznej wysypki. W razie stwierdzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na wystąpienie tego rodzaju działań niepożądanych należy niezwłocznie odstawić perampanel i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do sytuacji). Ponadto, SCARs powinny zostać dodane do działań niepożądanych z nieznaną częstotnością występowania.

Regorafenib (PSUSA/00010133/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stivarga**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną regorafenib, wskazanego do leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z nieoperacyjnymi lub z obecnością przerzutów nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego oraz z rakiem wątrobowokomórkowym.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania neuropatii obwodowej, jako nowego działania niepożądanego produktu leczniczego, z częstotnością występowania „często”.

Rivaroxaban (PSUSA/00002653/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xarelto**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rywaroksaban, wskazanego do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po

ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania do ostrzeżenia dotyczącego reakcji skórnych zespołu DRESS, czyli osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi. W punkcie 4.8 ChPL dodano również zespół DRESS i reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny jako niepożądane działania z bardzo rzadką częstością występowania.

Ponadto, ponieważ zgłaszano przypadki krwawień tymczasowo związanych z rozpoczęciem leczenia flukonazolem i antybiotykami makrolidowymi u pacjentów leczonych rywaroksabanem, jako środek zapobiegawczy zmieniono nieco zapis odnoszący się do tych interakcji w punkcie 4.5 ChPL aby informował, że interakcja z flukonazolem/erytromycyną/klarytromycyną nie jest prawdopodobnie istotna klinicznie u większości pacjentów, ale może być potencjalnie istotna u pacjentów wysokiego ryzyka.

Sitagliptin (PSUSA/00002711/201708)

Sitagliptin, metformin hydrochloride
(PSUSA/00002003/201708)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Januvia, Ristaben, Tesavel, Xelevia** oraz **Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną sitagliptynę lub sitagliptynę z metforminy chlorowodorkiem, wskazanych do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania trombocytopenii do działań niepożądanych z częstością występowania „rzadko”.

Temozolomide (PSUSA/00002886/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Temodal**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną temozolomid, wskazanego w leczeniu glejaka wielopostaciowego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania posocznicy do działań niepożądanych z częstością występowania „niezbyt często”.

Trabectedin (PSUSA/00003001/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Yondelis**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną trabectedynę, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich oraz w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika

wrażliwego na związki platyny.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu uwzględnienia, że wśród zgłaszanych, podczas stosowania trabectedyny, przypadków występowania zespołu przeziębienia włośniczek występowały również przypadki ze skutkiem śmiertelnym. Ponadto, zespół przeziębienia włośniczek należy dodać do działań niepożądanych z częstością występowania „niezbyt często”.

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 kwietnia do czerwca 2018 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.

Alprostadil (PSUSA/00000111/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną alprostadyl wskazany w leczeniu zarostowych chorób tętnic obwodowych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych krwotoku z przewodu pokarmowego (krwawienie z żołądka i/lub jelit) z nieznaną częstością występowania.

Cefadroxil (PSUSA/00000584/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cefadroksyl, antybiotyków stosowanych w leczeniu infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych, infekcji skóry i tkanek miękkich, infekcji dróg moczowo-płciowych i innych infekcji, w tym zapale-

nia kości i szpiku oraz bakteryjne zapalenia stawów u dorosłych i dzieci.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, dodania informacji, że jednoczesne stosowanie probenecydu zmniejsza eliminację cefadroksylu przez nerki; z tego powodu stosowanie cefadroksylu w skojarzeniu z probenecydem może powodować zwiększenie stężenia cefadroksylu w osoczu.

Delapril, manidipine; delapril, indapamide
(PSUSA/00010496/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną delapryl z manidypiną i delapryl z indapamidem, leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych zaburzenia smaku lub utraty smaku oraz utraty świadomości (omdlenie) z nieznaną częstością występowania. Ponadto usunięto stwierdzenie dotyczącego powiązania stosowania leku ze znaczącymi zmianami w poziomach potasu w surowicy.

Dexamfetamine (PSUSA/00000986/201709)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksamfetaminę, leków stosowanych w leczeniu narkolepsji oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficyt Hyperactivity Disorder*, ADHD). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych objawów Raynauda (drętwienie palców rąk i stóp, mrowienie i zmiana zabarwienia skóry z białego na siny, a następnie na czerwony pod wpływem zimna) z nieznaną częstością występowania.

Diclofenac, misoprostol
(PSUSA/00001040/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diklofenak z mizoprostolem, leków działających przeciwbólowo i przeciwzapalnie.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL, dodania informacji, że mizoprostol jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto w punkcie 4.6 ChPL dodano ostrzeżenie, że mizoprostol wywołuje skurcze macicy i może powodować przerwanie ciąży, przedwczesny poród, śmierć płodu lub wady rozwojowe płodu. U kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży zgłaszano około 3-krotnie większe ryzyko wad

rozwojowych niż w grupie kontrolnej, w której ryzyko to wyniosło 2%. Narażenie na mizoprostol w okresie prenatalnym wiązało się w szczególności z wystąpieniem zespołu Möbiusa (wrodzony paraliż mięśni twarzy, prowadzący do hipomimii, trudności ze ssaniem i połykaniem, z ruchem gałek ocznych, z wadami kończyn lub bez), zespołu pasm owodniowych (między innymi brak lub deformacja kończyn, zwłaszcza stopa końsko-szpotawa, wrodzony brak jednej lub obu rąk, oligodaktylia, rozszczep podniebienia) i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe mózgu i czaszki, bezmózgowie, wodogłowie, niedorozwój mózdzku, wady cewy nerwowej).

W związku z tym:

- kobietę należy poinformować o ryzyku działania teratogennego;
- jeśli po narażeniu na działanie mizoprostolu in utero, pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kończyny i głowę płodu.

Zmiana dotyczyła również aktualizacji ostrzeżenia dotyczącego diklofenaku. Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać negatywnie na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym stadium ciąży. Całkowite ryzyko wad rozwojowych układu krążenia zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków oraz do obumierania zarodka lub płodu. U zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy dodatkowo odnotowano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu krążenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek mogące prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem.

U matki i noworodka, pod koniec ciąży mogą prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

Ponadto w punkcie 4.8 ChPL, częstość występowania działania niepożądanego „wady wrodzone” należy zmienić na „często”, a preferowany termin należy zmienić na „wady rozwojowe płodu”.

Ezetimibe, rosuvastatin

(PSUSA/00010271/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ezetimib z rozuwastatyną, leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.

Zmiana dotyczy aktualizacji tabeli w punkcie 4.5 ChPL, dotyczącej wpływu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ogólne działanie rozuwastatyny na organizm (AUC; w kolejności od najsilniejszego do najsłabszego wpływu) na podstawie opublikowanych badań klinicznych (tabela 2).

Tabela 2. Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ogólne działanie rozuwastatyny na organizm (AUC; w kolejności od najsilniejszego do najsłabszego wpływu).

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana w AUC rozuwastatyny*
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	3,8-krotny ↑
Symeprewir 150 mg, raz na dobę, 7 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,8-krotny ↑
*Dane podane jako zmiany x-krotne oznaczają prostą zależność pomiędzy terapią skojarzoną a monoterapią rozuwastatyną. Wzrost jest oznaczony „↑”.		

Finasteride (PSUSA/00001392/201708)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną finasteryd, leków stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (dawka 5 µg) oraz leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn (dawka 1 mg).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych niepokoju w kategorii

„zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów, z nieznaną częstością występowania.

Ibuprofen, pseudoephedrine

(PSUSA/00001711/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ibuprofen z pseudoefedryną, leków stosowanych w leczeniu objawowym przekrwienia błony śluzowej nosa z ostrym zapaleniem zatok przynosowych o podejrzanym podłożu wirusowym, z towarzyszącym bólem głowy i (lub) gorączką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia, że po zastosowaniu produktów zawierających pseudoefedrynę mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. *Acute generalized exanthematous pustulosis*). Ostra osutka krostkowa może wystąpić w ciągu pierwszych 2 dni leczenia, razem z gorączką oraz licznymi, małymi, zwykle niepęcherzykowymi krostkami pojawiającymi się na obrzmiałych zmianach rumieniowych i głównie umiejscowionymi w zgięciach skóry, na tułowiu i na kończynach górnych. Pacjentów należy uważnie obserwować. Jeśli wystąpią takie objawy, jak gorączka, rumień lub pojawienie się licznych niewielkich krostek, należy odstawić produkt i jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponadto, ciężkie reakcje skórne, w tym AGEP powinny zostać dodane do działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Interferon alfa-2a (PSUSA/00009197/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną interferonu alfa-2a, leków stosowanych w leczeniu białaczki, chłoniaków skórnych z limfocytów T, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, chłoniaków niezmiernych typu grudkowego, raka nerki oraz czerniaka złośliwego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania „depigmentacji skóry” i „upośledzenia słuchu” jako działań niepożądanych o nieznannej częstotliwości występowania.

Leuprorelin (PSUSA/00001844/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną leuprorelinę, leków stosowanych w leczeniu hormonowrażliwych nowotworów takich jak rak prostaty i piersi oraz leczeniu endometriozy, mięśniaków macicy i przedwczesnego dojrzewania płciowego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych śródmiąższowej choroby płuc, z nieznaną częstością występowania.

Levocetirizine (PSUSA/00001850/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewocetytryzynę, leków stosowanych do objawowego leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym uporczywego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania do działań niepożądanych rotacyjnych ruchów gałek ocznych (niekontrolowany okrężny ruch gałek ocznych) z nieznaną częstością występowania.

Methylaminolevulinate (PSUSA/00002019/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną aminolewulinian metylu, leków stosowanych do leczenia zgrubienia rogowacenia słonecznego oraz raka podstawnokomórkowego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia, że doświadczenie uzyskane po dopuszczeniu do obrotu, dotyczące podawania produktu w leczeniu rogowacenia związanego z promieniowaniem słonecznym i choroby Bowena u pacjentów poddawanych immunosupresji po przeszczepieniu, jest ograniczone. W tej populacji pacjentów zaleca się ścisłą obserwację, a w razie konieczności – ponowne leczenie. Nie ma doświadczenia w zakresie leczenia choroby Bowena u pacjentów, którzy w przeszłości byli narażeni na kontakt z arsenem.

Misoprostol (PSUSA/00010291/201706)

Powyższa procedura dotyczyła tylko produktów leczniczych do stosowania w gastroenterologii zawierających jako substancję czynną mizoprostol.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL, dodania informacji, że mizoprostol jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto w punkcie 4.6 ChPL dodano ostrzeżenie, że jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia mizoprostolem należy ją poinformować o ryzyku działania teratogenego. Nie rozpoczynać leczenia przed upewnieniem się, że pacjentka nie jest w ciąży, i należy ją w pełni poinformować o znaczeniu stosowania skutecznej metody antykoncepcji w okresie leczenia. Jeśli podejrzewa się, że pacjentka jest w ciąży, leczenie należy natychmiast przerwać. U kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży zgłaszano około 3-krotnie większe ryzyko wad rozwojowych niż w grupie kontrolnej, w której ryzyko to wyniosło

2%. Narażenie na mizoprostol w okresie prenatalnym wiązało się w szczególności z wystąpieniem zespołu Möbiusa (wrodzony paraliż mięśni twarzy, prowadzący do hipomimii, trudności ze ssaniem i połykaniem z ruchem gałek ocznych, z wadami kończyn lub bez), zespołu pasm owodniowych (między innymi brak lub deformacja kończyn, zwłaszcza stopa końsko-szpota-wa, wrodzony brak jednej lub obu rąk, oligodaktylia, rozszczep podniebienia) i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe mózgu i czaszki, bezmózgowie, wodogłowie, niedorozwój mózdzku, wady cewy nerwowej).

W związku z tym:

- kobietę należy poinformować o ryzyku działania teratogenego;
- jeśli po narażeniu na działanie mizoprostolu in utero, pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kończyny i głowę płodu.

Ponadto w punkcie 4.8 ChPL, termin działania niepożądanego „wady wrodzone” należy zmienić na „wady płodu” z częstością występowania „często” oraz częstość występowania działania niepożądanego „pęknięcie macicy” należy zmienić na „rzadko” dodając odnośnik z informacją, że przypadki pęknięcia macicy u kobiet, które przyjmowały prostaglandyny w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, zgłaszano niezbyt często. Przypadki pęknięcia macicy występowały zwłaszcza u wieloródek lub u kobiet z bliźniami po cesarskim cięciu.

Naproxen (PSUSA/00002125/201708)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną naproksen, leków stosowanych w leczeniu różnych stanów zapalnych i objawów związanych z nadmiernym stanem zapalnym, takich jak ból i gorączka.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, dodania informacji o interakcji w przypadku jednoczesnego podawania naproksenu z kwasem acetylosalicylowym. Kliniczne dane farmakodynamiczne wskazują, że jednoczesne (w tym samym dniu) przyjmowanie naproksenu przez okres dłuższy niż jeden dzień, osłabia wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na aktywność płytek krwi, co może trwać do kilku dni po zaprzestaniu stosowania naproksenu. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Nitrous oxide; nitrous oxide, oxygen

(PSUSA/00010572/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających podtlenek azotu i podtlenek azotu z tlenem, leków stosowanych w anestezjologii, zwłaszcza jako uzupełnienie lub wzmocnienie znieczulenia przeprowadzanego z użyciem innych środków.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia, że wielokrotne podawanie lub narażenie na działanie podtlenku azotu może prowadzić do uzależnienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem substancji oraz u personelu medycznego zawodowo narażonego na działanie podtlenku azotu.

Podtlenek azotu powoduje inaktywację witaminy B12, która jest kofaktorem syntetazy metioninowej. Wskutek długotrwałego podawania podtlenku azotu następuje zakłócenie metabolizmu folianów i zaburzenie syntezy DNA. Długotrwałe lub częste stosowanie podtlenku azotu może wywołać megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, mieloneuropatię i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego. Podtlenek azotu należy podawać pod uważnym nadzorem klinicznym, z kontrolą parametrów hematologicznych. W takich przypadkach należy zasięgnąć porady specjalisty hematologa.

Ocena hematologiczna powinna obejmować ocenę zmian megaloblastycznych w krwinkach czerwonych oraz hipersegmentacji neutrofilii. Toksyczne działanie na układ nerwowy może wystąpić bez niedokrwistości lub makrocytozy i przy zgodnym z normą stężeniu witaminy B12. U pacjentów z nierozpoznanym subklinicznym niedoborem witaminy B12, toksyczne działanie na układ nerwowy występowało po jednorazowym narażeniu na podtlenek azotu podczas znieczulenia.

Ponadto, uzależnienie, mieloneuropatia, neuropatia, podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego powinny zostać dodane do działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Oxytocin (PSUSA/00002263/201706)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną oksytocynę, leków stosowanych do indukcji i stymulacji porodu.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia odnośnie możliwości wystąpienia anafilaksji u kobiet z alergią na lateks. Istnieją doniesienia o anafilaksji po podaniu oksytocyny u kobiet ze znaną alergią na lateks. Ze względu na istniejącą strukturalną homologię pomiędzy oksytocyną i latek-

sem, alergia/nietolerancja lateksu może być ważnym predysponującym czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu oksytocyny.

Permethrin (PSUSA/00002355/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną permetrynę, leków stosowanych miejscowo w leczeniu wszawicy (wywołanej przez *Pediculuscapitis*), świerzbu (wywołanego przez *Sarcoptescabiei*) oraz wszawicy łonowej (wywołanej przez *Pthiruspubis*). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, dodania ostrzeżenia o reakcjach nadwrażliwości na chryzantemy. U pacjentów z nadwrażliwością na chryzantemy lub inne rośliny z rodziny astrowatych leczenie można stosować wyłącznie, jeśli jest ono ściśle wskazane. W innych przypadkach leczenie należy jak najszybciej zmienić i zastosować lek o innej budowie chemicznej. Ponadto zaktualizowano ostrzeżenie o potrzebie ścisłego nadzoru lekarskiego podczas leczenia małych dzieci. Dostępne jest jedynie ograniczone doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 3 roku życia. Dlatego leczenie w tej grupie wiekowej należy prowadzić wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty.

Zmiana dotyczyła również dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych parestezji (zaburzenia czucia skóry, takie jak mrowienie, kłucie, pieczenie skóry), z częstością występowania „często” (w przypadku preparatów Permetryna 5%, krem) lub „częstość nieznaną” (w przypadku preparatów Permetryna 1% i 0,43%, roztwory na skórę).

Quetiapine (PSUSA/00002589/201707)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwetiapinę, leków stosowanych w leczeniu schizofrenii, epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL, dodania informacji, że w związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *Severe cutaneous adverse actions*), w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS oraz dodania do działań niepożądanych zespołu DRESS, z nieznaną częstością występowania.

Ponadto w przypadku leków zawierających kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w punkcie 4.9 ChPL

dodano informację, że po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu (XR) maksymalna sedacja i maksymalne tętno występują z opóźnieniem, a powrót do stanu początkowego jest dłuższy niż po przedawkowaniu kwetiapiny w postaci IR. Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową. W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR work-sharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od kwietnia do czerwca 2018 r.

Cyclopiroxolamine (HU/H/PSUR/0026/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego **Batrafen** w postaci szamponu do włosów, zawierającego jako substancję czynną cyklopiroksolaminę oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 03.04.2007 do 30.09.2010 r. Cyklopiroksolamina stosowana jest w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry głowy.

Podczas okresu sprawozdawczego nie zidentyfikowano nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania cyklopiroksolaminy, w związku z czym ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających cyklopiroksolaminę, pozostaje niezmienny.

Fluvoxamine (UK/H/PSUR/0062/002)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych w postaci tabletek powlekanych, zawierających jako substancję czynną fluwoksaminę oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01.08.2009 r. do 31.07.2012 r. Fluwoksamina jest stosowana w leczeniu depresji oraz zaburzeń obsesyjno–kompulsyjnych.

W okresie sprawozdawczym nie zidentyfikowano nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania fluwoksaminy, w związku z czym ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających fluwoksaminę, pozostaje niezmienny. Jednak biorąc pod uwagę przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny przegląd przypadków występowania agresji podjęto decyzję o dodaniu tego działania niepożądanego w punkcie 4.8 ChPL, dla wszystkich grup wiekowych pacjentów, z częstością występowania „rzadko”.

Uzgodnione tematy, które zostaną poddane ścisłemu monitorowaniu i przeglądowi w kolejnym PSUR:

- skuteczność i jednoczesne stosowanie tamoksifenu;
- odhamowanie behawioralne (utrata zdolności do stosowania zachowań do norm społecznych) jako niepożądany skutek związany z fluwoksaminą;
- ryzyko dla płodu po narażeniu na środki pobudzające SSRI (selektywne inhibitory wychwytu serotoniny), w tym ryzyko wystąpienia wad wrodzonych;
- występowanie autyzmu po ekspozycji w czasie ciąży na fluoksetynę.

Naloxone (DK/H/2483/001/DC)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Prenoxad w postaci roztworu do wstrzykiwań, dopuszczonego do obrotu w procedurze DCP, zawierającego jako substancję czynną nalokson oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 06.06.2016 r. do 06.06.2017 r. Lek ten jest wskazany do stosowania w nagłych wypadkach w domu lub w innych niemedycznych warunkach przez odpowiednie osoby lub w placówce ochrony zdrowia w celu całkowitego lub częściowego odwrócenia depresji ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w przypadku współistniejącej depresji oddechowej wywołanej przez naturalne i syntetyczne opioidy. Może być również używany do rozpoznawania podejrzanego ostrego przedawkowania opioidów.

Główne zagrożenia związane z bezpieczeństwem stosowania leku Prenoxad to: wytrącanie zespołu odstawienia opioidów, opóźniona depresja oddechowa spowodowana krótkim okresem półtrwania naloksonu, brak efektu w przedawkowaniu mieszanym (jednoczesne przedawkowanie leków nieopiodowych) lub niewłaściwe stosowanie naloksonu (w przypadku braku przedawkowania opiatów), działania niepożądane ze strony układu krążenia, nadwrażliwość, brak pomocy lekarskiej / odmowa transportu pogotowia, ponowne użycie opioidów po wyzdrowieniu, zachęcanie do ryzykownych zachowań, stosowanie przez nieuprawnione osoby, niewykonywanie CPR, przekierowanie igły / strzykawki, zranienie igłą u osoby stosującej iniekcję i niepowodzenie w bezpiecznym utylizacji igieł.

W okresie sprawozdawczym nie zidentyfikowano nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania naloksonu, w związku z czym ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających nalokson, pozostaje niezmienny.

Procyanidolic oligomers (HU/H/PSUR/0026/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Endotelon w postaci tabletek dojelitowych, zawierającego jako substancję czynną oligomery procyjanidolowe oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01.06.2009 r. do 31.05.2012 r. Oligomery procyjanidolowe stosowane są do poprawy objawów niewydolności żylnolimfaticznej (zespół ciężkich nóg, ból, zespół niespokojnych nóg).

Profil bezpieczeństwa oligomerów procyjanidolowych jest dobrze scharakteryzowany.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane podczas okresu raportowania są zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami i nie zidentyfikowano nowych sygnałów.

W świetle informacji dostarczonych w okresie sprawozdawczym nie zidentyfikowano nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania oligomerów procyjanidolowych, w związku z czym ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających oligomery procyjanidolowe, pozostaje niezmienny.

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 Sobieraj

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Antybiotyki β -laktamowe - neurologiczne reakcje niepożądane

β -lactam antibiotics - neurological adverse reactions

dr Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: antybiotyki β -laktamowe, niepożądane działania leku, reakcje neurologiczne

Streszczenie:

W artykule przedstawiono opisano neurologiczne niepożądane działania antybiotyków β -laktamowych. Antybiotyki te mają znany profil bezpieczeństwa, ale neurologiczne reakcje należą do mniej znanych.

Key words: β -lactam antibiotics, adverse drug reactions, neurological adverse effects

Summary:

In this article neurological adverse drug reactions (adrs) to β -lactam antibiotics are characterised. This class of antibiotics has well-known safety profile, but neurological adrs are poorly known by healthcare professionals.

Do antybiotyków β -laktamowych zalicza się związki mające w swojej cząsteczce pierścienie β -laktamowe, odpowiedzialne za działanie przeciwbakteryjne. Do grupy tej należą penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy, oraz związki o charakterze inhibitorów β -laktamaz.

Antybiotyki tej grupy są dosyć często przepisywane i mają ugruntowaną pozycję w leczeniu. Warto pamiętać nie tylko o wskazaniach, w których się je stosuje, ale także o potencjalnych zagrożeniach jakie ze sobą niosą. Problem wydaje się szczególnie istotny gdy weźmiemy pod uwagę kwestię nadużywania antybiotyków, przepisywania ich po prostu - „na wszelki wypadek”.

Z przeprowadzonych badań wynika, że np. w takich stanach jak zapalenie oskrzeli czy infekcje górnych dróg oddechowych w połowie przypadków antybiotyki przepisywane są niepotrzebnie [1].

Przyczynia się to do szybszego narastania oporności na antybiotyki, czy do niekorzystnych zmian we florze jelitowej pacjentów.

W kontekście niepotrzebnego podania antybiotyku potencjalne ciężkie niepożądane działania leków (ndl) wyglądają inaczej. Profil bezpieczeństwa antybiotyków β -laktamowych został dobrze poznany, chociaż o niektórych ndl mówi się rzadziej.

Dokonano przeglądu artykułów, opublikowanych do kwietnia 2016 r. poświęconych lekom tej grupy dostępnych we Francji. Były to ticarcillin, piperacillin, temocillin, ceftazidime, cefepime, cefpirome, ceftaroline, ceftobiprole, ceftolozane, ertapenem, aztreonam. Artykuły opisywały ndl związane z przyjmowaniem

tych leków. Między innymi wymieniano objawy neurologiczne takie jak napady drgawkowe, zaburzenie koncentracji, splatanie, omamy. W przypadku piperacyliny i ertapenemu najczęściej opisywano napady drgawkowe (> 50%) i omamy (25%). W ponad 70% przypadków dawkowanie antybiotyku dostosowywano do czynności nerek. Nieprawidłowości ze strony mózgu występowały u 1 na trzech do jednego na czterech pacjentów. Natomiast w przypadku ceftazidimu i cefepimu obserwowano głównie ruchy mimowolne, a mało przypadków omamów i napadów drgawkowych. Reakcje te związane były z upośledzoną czynnością nerek (w więcej niż 80% przypadków), a dawkowanie rzadko było dostosowywane do czynności nerek. Wystąpienie zaburzenia koncentracji, mioklonie, drgawki u chorych leczonych antybiotykami β -laktamowymi, szczególnie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub chorobami mózgu powinny wskazywać lekarzom na możliwość ndl jako przyczyny obserwowanych objawów i rozważenia zmiany antybiotykoterapii [2].

Częstość stosowania antybiotyków w krajach europejskich wzrasta, zarówno w odniesieniu do leczenia zamkniętego jak ambulatoryjnego. Najczęściej przepisywane są fluorochinolony, antybiotyki makrolidowe, sulfonamidy, pochodne nitrofuranu i antybiotyki β -laktamowe.

Prawie 60% antybiotyków podawanych w krajach europejskich w 2012 r. stanowiły antybiotyki β -laktamowe. Profil ndl tej grupy antybiotyków wskazuje, że najczęściej występują objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz reakcje nadwrażliwości (1-10%). We Francji antybiotyki β -laktamowe

odpowiadają za prawie 50% ndl po antybiotykoterapii. W ponad 60% przypadków reakcje te mają ciężki charakter. Reakcje neurologiczne są jednymi z gorzej poznanych. Ciężkie reakcje niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (oun) związane z antybiotykoterapią to mniej niż 1% wszystkich reakcji, trzeba jednak zaznaczyć, że do 10% stanów padaczkowych wiąże się z podawaniem antybiotyków. Częstość napadów drgawkowych wywołanych przez leki oblicza się na 0,08 do 1,7%.

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia neurologicznych ndl jest niewydolność nerek, zarówno ostra jak przewlekła. Za potencjalny mechanizm tego działania uważa się wzrost stężenia leku w surowicy poprzez obniżony klirens i zmniejszone wiązanie z białkami z powodu hipalbuminemii.

Jednym z czynników ryzyka jest zaawansowany wiek pacjenta ze względu na zmiany w farmakokinetyce antybiotyków u tej subpopulacji.

Innym czynnikiem ryzyka są występujące wcześniej nieprawidłowości w obrębie oun. Trzeba też brać pod uwagę interakcje lekowe, zwłaszcza, z lekami przeciwpadaczkowymi, które mogą prowadzić do niewystarczającej kontroli napadów padaczkowych.

Ocena związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją może być trudna. Infekcja, na którą podawany jest antybiotyk może przebiegać z wysoką gorączką, przyczyniającą się do obniżenia proggu drgawkowego, pacjent może być obciążony licznymi czynnikami ryzyka np. chorobami, które mogą objawiać się reakcjami neurologicznymi, Infekcja może być na tyle ciężka, że wymaga wspomaganego oddechu i podawania leków o działaniu sedacyjnym itd. Wszystkie te czynniki w istotny sposób utrudniają ocenę przypadku. Przykładowo - wzięcie pod uwagę wpływu choroby na obserwowane reakcje zmniejsza pewność co do istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a obserwowanym działaniem.

Penicyliny

Penicyliny dzielą się na penicyliny naturalne (benzylopenicylina, fenoksymetylopenicylina, feneticylina), przeciwwronkowcowe (meticylina, nafcylina, oksacylina, dikloksacylina, flukloksacylina) i penicyliny o szerokim zakresie działania. Najważniejszymi grupami wśród tych ostatnich są aminopenicyliny (ampicylina, amoksycylina), karboksypenicyliny (karbenicylina, tikarcylina) i ureidopenicyliny (azlocylina, mezlocylina, piperacylina). Wyróżnia się ponadto grupę penicylin opornych na beta-laktamazy

(temocylina), która nie znalazła szerokiego zastosowania w leczeniu [3].

W przeglądzie znaleziono 72 przypadki encefalopatii związanej ze stosowaniem penicyliny. W 12 przypadkach (17%) u chorych występowała upośledzona czynność nerek. Encefalopatie obejmowały urojenia i omamy (40/72, 56%), mioklonie (19/72, 26%) napady drgawkowe (11/72, 15%). Obraz EEG był nieprawidłowy u 6 chorych, u których wystąpiły napady drgawkowe (6/11, 55%) [2]

Penicylina G (benzylopenicylina)

Penicylinę G stosuje się w profilaktyce okołoporodowej zakażeń paciorkowcowych typu B. W terapii empirycznej znalazła zastosowanie m.in. w leczeniu róży i zgorzeli gazowej (w połączeniu z klindamycyną), zakażeniach tkanek miękkich przebiegających z martwicą, zakażeniach u dzieci przebiegających z gorączką i wybroczynami. W terapii celowanej antybiotyk podaje się m.in. w zakażeniach powodowanych przez *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes*, w bakteryjnym zapaleniu wsierdza wywołanym przez *Streptococcus viridans* [4].

Neurotoksyczność penicyliny stwierdzono po raz pierwszy w roku 1945, po podaniu dokanałowym/dooonowym penicyliny G dwudziestodwumiesięcznemu dziecku i ponownie w latach 60-tych po dożylnym podaniu dużych dawek antybiotyku.

Penicylina potasowa lub sodowa może wywołać zaburzenia od zmniejszenia zdolności koncentracji do śpiączki, w tym splątanie, omamy, napady drgawkowe, a nawet stan padaczkowy. Częstość uogólnionych napadów padaczkowych oszacowano na 1,3 do 3,2/1000 i związane były z dużymi dawkami i/lub przewlekłą niewydolnością nerek. Do ndl należą też mioklonie, asteriksje, w rzadkich przypadkach aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Opisano także pojedyncze przypadki głuchoty, przewlekłe ziarniniakowe zapalenie opony twardej, które ujawniło się po 11 miesiącach od iniekcji oraz przypadek łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [2].

Neurologiczne ndl dotknęły pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 89 lat. Objawy występowały w niektórych przypadkach już po 15 minutach od rozpoczęcia podawania antybiotyku do 9 dni od początku terapii. Toksyczność w części przypadków mogła się pojawić tylko przy zwiększaniu dawki. Objawy zwykle zniknęły po 12-72 godzinach. Dializa otrzewnowa okazała się nieskuteczna. Hemodializa pozwalała na oczyszczenie surowicy z 5 do 50% penicyliny i była skuteczniejsza od hemoperfuzji węglowej. Objawy

ustępowały całkowicie zwykle po zaprzestaniu podawania antybiotyku lub po zmniejszeniu jego dawki. Jednak w niektórych przypadkach wynik reakcji był niepomysłny, w tym nawet zakończony zgonem [2]. Ogólnie wiadomo, że przy ponownym podaniu antybiotyku u chorego mogą wystąpić te same objawy, czasami szybciej niż przy pierwszej ekspozycji.

Zespół Hoigné

Ostra, niealergiczna reakcja na penicyliny- zespół Hoigné - jest rzadkim, ale częstszym od wstrząsu anafilaktycznego powikłaniem po penicylinie. Istotą zespołu jest występowanie wielu objawów zarówno somatycznych jak i psychicznych. Zespół ten opisywano po domięśniowym podaniu penicyliny. Objawy pojawiają się po kilku sekundach lub kilku minutach po iniekcji penicyliny prokainowej i polegają na niepokoju lub napadzie paniki, z uczuciem nadchodzącej śmierci, depersonalizacji, omamach wzrokowych (silny blask lub ciemność, iskry przed oczami, migające białe plamy), słuchowych (szum w uszach, brzęczenie, głośnie huczenie), smakowych, urojeniach. Reakcje te przebiegają z pobudzeniem układu współczulnego, pociągając za sobą wystąpienie tachykardii, podwyższonego ciśnienia tętniczego, skrócenia oddechu, parestezji. Wzrost ciśnienia tętniczego i tachykardia jest znamionem (i różnicującym ze wstrząsem anafilaktycznym) objawem tego zespołu. Obserwowano też występowanie uogólnionych napadów drgawkowych. Epizody te trwają od 5 minut do 1 godziny i zwykle mijają bez konsekwencji oprócz poczucia osłabienia i niepokoju.

Są dwie główne koncepcje patogenetyczne dotyczące ostrej, niealergiczej reakcji na penicylinę:

1. mechanizm zatorowy - kryształki penicyliny prokainowej dostają się do krążenia żylnego i tworzą mikrozatory w naczyniach mózgowych i płucnych
2. mechanizm toksyczny- toksyczne działanie prokainy na ośrodkowy układ nerwowy, gdzie dochodzi do depresji tworzącego siatkowatego ze stymulacją ośrodków korowych mózgu. Możliwe jest współwystępowanie obu tych mechanizmów działania.

Opisano przypadek przewlekłych zaburzeń lękowych, co sugeruje, że u pacjentów, którzy przebyli zespół Hoigné należy uwzględnić potencjalną możliwość występowania utrzymujących się przez długi czas następstw takiego doświadczenia [5].

Aminopenicyliny

Do grupy tej należy ampicylina i amoksycylina.

W terapii empirycznej amoksycylinę w postaci doustnej stosuje się w ostrym zapaleniu ucha środko-

wego i zatok przynosowych, pozaszpitalnym zapaleniu płuc, zaostrzeniu POChP czy w eradykacji *Helicobacter pylori*. W terapii celowanej antybiotyków znajduje zastosowanie w zakażeniu dróg moczowych powodowanych przez *Enterococcus faecalis* czy *Streptococcus agalactiae*. W profilaktyce amoksycylinę podaje się m.in. w czasie procedur stomatologicznych związanych z naruszeniem dziąseł, a także w zapobieganiu zakażeniu w przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych.

W terapii empirycznej ampicylinę w postaci parenteralnej podaje się w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych, bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (łącznie z wankomycyną i ceftriaxonem) u pacjentów w wieku powyżej 50 lat, w skojarzeniu z gentamycyną w zakażeniach u wcześniaków i noworodków. W terapii celowanej (w skojarzeniu z gentamycyną) stosuje się ją w zakażeniach krwi i zapaleniu wsierdza o etiologii *Enterococcus*, w zakażeniu *Listeria monocytogenes*, zakażeniu układu moczowego spowodowanego przez *Enterococcus faecalis* i *Streptococcus agalactiae* [4].

Niepożądane działania leku (ndl) opisywane po aminopenicylinach to niepokój, bezsenność, omamy wzrokowe, słuchowe, dotykowe i węchowe, napady nieświadomości i uogólnione a nawet stany padaczkowe, splątanie, rozdrażnienie, agresywne zachowania u dzieci. Objawy występują częściej u pacjentów, u których uprzednio stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu mózgu. Reakcji doświadczają pacjenci z wszystkich grup wiekowych. Pierwsze objawy pojawiają się po 90 minutach do 6 dni od rozpoczęcia leczenia. Ponowne podanie antybiotyku powoduje nawrot objawów.

Opisywano także aseptyczne zapalenie opon mózgowych, które pojawiło się po 6 godzinach do 12 dni od podania pierwszej dawki amoksycyliny [2].

Penicyliny odporne na penicylinazy

Opisywano napady drgawkowe, stany splątania, obniżenie koncentracji, mioklonie. Objawy występowały zarówno u dzieci jak i u dorosłych, ich początek stwierdzano po 2 do 10 dni od rozpoczęcia terapii [2].

Karboksypenicyliny i ureidopenicyliny

Tikarcillina

Opisano mioklonie i asteriksje, omamy, zaburzenie koncentracji. Czynnikiem ryzyka była przewlekła niewydolność nerek. Napady drgawkowe u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością nerek pojawiały się między 2 a 22 dniem od rozpoczęcia terapii [2].

Piperacylina

Piperacylinę podaje się w zakażeniach wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Piperacylina z tazobaktamem ma najszersze spectrum działania ze wszystkich penicylin z inhibitorem. W terapii empirycznej znajduje zastosowanie w ciężkich pozaszpitalnych zapaleniach otrzewnej, szpitalnych zapaleniach otrzewnej i zapaleniu płuc, gorączce neutropenicznej, powikłanych zakażeniach tkanek miękkich i skóry, powikłanych zakażeniach dróg moczowych. W terapii celowanej podaje się w zakażeniach powodowanych przez *Enterobacteriaceae produkujące ESBL (ESBL- extender spectrum beta-lactamases)*. Szczepy te stanowią poważny problem terapeutyczny. Pierwszy szczep ESBL(+) wykryto w 1983 r. Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o ciągle rozszerzającym się spektrum substratowym hydroлизują większość antybiotyków z grupy beta-laktamów (penicyliny, cefalosporyny I-V generacji, monobaktamy). Pozostają wrażliwe na karbapenemy.

Zakażenia wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* powinny być leczone piperacyliną bez tazobaktamu. [4].

Neurologiczne objawy opisano u 16 pacjentów leczonych piperacyliną lub piperacyliną z tazobaktamem. Objawy obejmowały:

- oznaki zapalenia mózgu - stan splątania, omamy wzrokowe i słuchowe, zaburzenia koncentracji, śpiączkę, napady padaczkowe, oczopląs, upośledzenie mowy, dysmetrię, porażenie nerwu twarzonego
- mioklonie

Czynnikami ryzyka są:

- niewydolność nerek;
- choroby zakłócające pracę mózgu - choroba Parkinsona, udar, schizofrenia paranoidalna, encefalopatia wątrobowa.

Opisane przypadki dotyczyły pacjentów z różnych grup wiekowych od dzieci (11 lat) do chorych w podeszłym wieku (87 lat). Pierwsze objawy ndl występowały od pierwszej doby do 8 dni. Zwiększenie dawki wiązało się z występowaniem niepożądanych reakcji. Objawy ustępowały zwykle nie pozostawiając uszczerbku na zdrowiu po zaprzestaniu stosowania antybiotyku w czasie od 6 godzin do 15 dni. Hemodializa przynosiła poprawę stanu pacjenta, dzięki szybkiemu zmniejszeniu stężenia antybiotyku w surowicy [2].

Cefalosporyny

Rdzeniem licznej grupy tych związków jest pierścień, zawierający obok beta-laktamu dihydrotiazynę, zwany jako cefem, bardziej odporny na działanie

β -laktamaz niż pierścień penam. Dzięki możliwości podstawienia cząsteczki cefalosporyny w trzech miejscach, potencjalnych pochodnych jest znacznie więcej niż w przypadku penicylin.

Powszechnie stosowany jest podział na cztery generacje, biorący pod uwagę przede wszystkim podatność na β -laktamazy (a także według czasu wprowadzenia do lecznictwa).

W roku 1987 Williams podzielił cefalosporyny opierając się na zakresie ich działania [3].

W przeglądzie zidentyfikowano opisy 69 przypadków encefalopatii związanej z leczeniem cefalosporynami. Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat, u 50 z nich występowało upośledzenie czynności nerek, u 13 pacjentów wystąpił stan padaczkowy, u 28 mioklonie, u 24 napady drgawkowe, u 9 objawy psychiatryczne, u 40 badanie EEG wykazało nieprawidłowości [2].

Cefalosporyny I generacji

Cefazolina podawana jest w profilaktyce okołoperacyjnej, w profilaktyce zakażeń *Streptococcus agalactiae* u pacjentów uczulonych na penicylinę.

Znalazła zastosowanie w leczeniu pozaszpitalnych zakażeń tkanek miękkich, zakażeniach wywołanych przez gronkowce, zakażeniach układu moczowego o etiologii *E.coli*, *Proteus mirabilis* oraz zakażeniach związanych z dializą otrzewnową [4].

Cefaleksyna jest najczęściej stosowana w nienawracających, niepowikłanych zakażeniach dróg moczowych.

Wskazaniem do stosowania cefadroksylu jest zapalenie gardła i migdałków podniebiennych wywołanych przez paciorkowce z grupy A, niepowikłane zakażenia dróg moczowych oraz skóry i tkanek miękkich [4].

Objawy neurologiczne obejmowały zaburzenia ruchu – drżenia, dyskinezy, uogólnione mioklonie. Opisano także stany splątania, zaburzenia koncentracji, omamy wzrokowe, słuchowe, węchowe, smakowe, napady kloniczne i toniczno-kloniczne, stan padaczkowy, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Objawy te związane były ze stosowaniem cefaleksyny cefazoliny, cefalotyny oraz wycofanych obecnie z rynku francuskiego cefalorydyny i cefacetrilu. Przypadki dotyczyły pacjentów z wszystkich grup wiekowych. Pierwsze objawy występowały w pierwszej dobie do 17 dni. Objawy cofały się w czasie od 24 godzin do 2 tygodni. Ponowne podanie antybiotyku prowadziło do nawrotu objawów, a kontynuacja terapii do ich nasilenia. Terapia nerkozastępcza przyspieszała proces ustępowania objawów.

Dokanałowe/dooponowe podanie cefazoliny lub ce-

falorydyny mogło wywołać omamy, oczopląs, pobudzenie, bóle głowy, napady drgawkowe, w tym nawet stan padaczkowy. Czynnikiem ryzyka były wcześniej stwierdzone nieprawidłowości pracy mózgu: incydenty niedokrwienia, napady padaczkowe, wcześniactwo, infekcje w oun, przewlekła lub ostra niewydolność nerek [2].

Cefalosporyny II generacji

Cefuroksym w postaci iniekcji jest drugim pod względem częstości stosowania antybiotykiem podawanym w polskich szpitalach. Zgodnie z rekomendacjami zaleca się jego stosowanie w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, w tym u niemowląt od 3. tygodnia do 3. miesiąca życia, zaostrzeniu POChP, zapaleniu ucha i zatok u pacjentów uczulonych na penicylinę, zakażeniach związanych z ukąszeniem, wtórnych zapaleniach otrzewnej w połączeniu z metronidazolem. W leczeniu celowanym cefuroksym podaje się w zakażeniach wywołanych przez *Haemophilus influenzae*, w przypadku wytwarzania β-laktamaz.

Cefaklor stosowany jest najczęściej w zakażeniach dróg oddechowych, w tym zapaleniu migdałków podniebiennych, ostrym zapaleniu ucha środkowego i zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli. Aprobowane wskazania obejmują też zakażenie dróg moczowych, skóry i tkanek miękkich [4].

Stosowanie leków tej grupy, do których należy cefoksytin, cefuroksym, cefotiam i cefaklor (tak jak cefonicid, cefmetazol już wycofane z rynku) wiązane było z pojawieniem się mioklonii, katatonii, zaburzeń koncentracji, stanu splątania, pobudzenia, niepokoju, a nawet uogólnionych napadów drgawkowych.

Czynniki ryzyka obejmowały:

- przewlekłą niewydolność nerek, choroby oun: udar niedokrwienno, zmiany niedokrwienne w naczyniach mózgowych, chorobę Parkinsona,
- wcześniej zdiagnozowane zaburzenia psychiczne: depresję, zespół katatoniczny leczony elektrowstrząsami

Iniekcje dokanałowe/dooponowe

Objawy występowały u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, pojawiały się w czasie od 24 godzin do 9 dni od rozpoczęcia leczenia. Objawy ustępowały między 6 a 24 godzinami od przerwania stosowania antybiotyku [2].

Cefalosporyny od III do V generacji

Aprobowane wskazania do stosowania cefalosporyn III generacji przeznaczonych do podawania pozajeli-

towego są bardzo szerokie. Obejmują zakażenia dolnych dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego, posocznice, zakażenia wewnątrzbrzusne oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich, kości i stawów. Cefotaksim i ceftriakson lepiej od ceftizoksymu nadają się do stosowania w zakażeniach układu nerwowego.

Ceftriakson i cefotaksim mają zbliżone wskazania. Ze względu na lepszą dokumentację kliniczną u noworodków z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych zaleca się stosowanie u nich cefotaksymu, a nie ceftriaksonu.

W terapii empirycznej oba antybiotyki stosuje się w pozaszpitalnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (w połączeniu z wankomycyną, w zależności od wieku ampicyliną), w ciężkim pozaszpitalnym zapaleniu płuc w połączeniu z makrolidem, pozaszpitalnym zapaleniem otrzewnej w skojarzeniu z metronidazolem, pozaszpitalnym odmiedniczym zapaleniu nerek, stanach zapalnych miednicy mniejszej, łącznie z metronidazolem i doksycyliną, w pozaszpitalnych gorączkach nieznanego pochodzenia u dzieci od 3. miesiąca do 3. roku życia, gdy konieczne jest zastosowanie antybiotyku, w szpitalnych zakażeniach układu moczowego oraz szpitalnym zapaleniu płuc u pacjentów bez czynników ryzyka zakażeniach wieloopornymi drobnoustrojami. W terapii celowanej ceftriakson i cefotaksim podaje się w zakażeniach układu oddechowego, zakażeniach o etiologii *Streptococcus viridans*, w tym w bakteryjnym zapaleniu wsierdza, w durze brzuszno, zakażeniach tkanek miękkich i skóry oraz zakażeniu kości i szpiku, boreliozie. Ceftriakson podawany jest w profilaktyce zakażeń meningokokowych [4].

Ceftazydym to antybiotyk, którego zastosowanie powinno być zarezerwowane wyłącznie do sytuacji gdy jest podejrzane lub potwierdzone zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*.

W terapii empirycznej antybiotyk stosuje się w gorączce neutropenicznej, zapaleniu płuc u pacjentów leczonych respiratorem, zaawansowanym stadium zaostrzenia POChP, w zaostrzeniu płucnym mukowiscydozy. W terapii celowanej podawany jest w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, w tym w bakterii, zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, zakażeniu kości, zakażeniu układu moczowego [4].

Aprobowane wskazania do stosowania większości doustnych cefalosporyn III generacji (z wyjątkiem ceftibutenu) są zbliżone i obejmują zakażenia układu oddechowego, w tym zapalenie ucha środkowego i zatok oboczno, nosa, oraz zakażenia dróg moczowych. Ceftibuten stosuje się w zaostrzeniach prze-

wlektęgo zapalenia oskrzeli, ostrym zapaleniu ucha środkowego oraz zapaleniu gardła i migdałków podniebiennych. Cefoperazon podaje się w zakażeniach dróg żółciowych [4].

Antybiotyki IV generacji stosowane są w infekcjach ciężkich i zagrażających życiu. Powinno się je w zasadzie stosować w terapii celowanej, chyba, że stan chorego uzasadnia natychmiastowe zastosowanie antybiotyku o możliwie wysokiej aktywności i oporności na wiele β -laktamaz.

Przedstawicielem tej generacji cefalosporyn jest cefepim. W stosunku do leków III generacji charakteryzuje się lepszym działaniem wobec *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, jest mniej podatny na działanie β -laktamaz. Wskazaniami empirycznymi są: gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc u pacjentów leczonych przy pomocy respiratora, zapalenie otrzewnej o ciężkim przebiegu, szpitalne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych związanych z zabiegiem, w skojarzeniu z wankomycyną. W terapii celowanej znajduje zastosowanie w leczeniu zakażeń powodowanych przez *Enterobacteriaceae* produkujące AmpC (β -laktamaza kodowana chromosomalnie) [4].

Stosowanie tych leków wiązano z pojawieniem się objawów takich jak mioklonie, asteriksje, choreoate-toza, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych (*oculogyric crisis*), zaburzenia koncentracji, pobudzenie, stan splątania, omamy wzrokowe, napady padaczkowe, w tym stan padaczkowy. Wśród leków wymieniono ceftriakson, cefotaksim, cefiksiksim, a także cefoperazon i moksalaktam nieobecne już we francuskim leczeniu.

Czynnikami ryzyka reakcji neurologicznych są ostra lub przewlekła niewydolność nerek, niewydolność wątroby, infekcje w ośrodku, napady drgawkowe, choroby naczyń mózgowych, udar niedokrwienny.

Pierwsze objawy pojawiały się od 1 do 10 dni od początku leczenia. Przerwanie stosowania antybiotyku prowadzi do poprawy w części przypadków już w ciągu 24 godzin do 1 miesiąca, zwykle bez trwałych następstw. Zmniejszenie dawki antybiotyku także może prowadzić do złagodzenia objawów.

Stosowanie terapii nerkozastępczej daje różne efekty w odniesieniu do różnych leków. Hemodializa jest skuteczna w przypadku cefotaksimu, a nie daje rezultatów w przypadku ceftriaksonu i cefoperazonu. Ponowne podanie leku w tej samej dawce prowadzi do wystąpienia tych samych reakcji. Bywa, że kolejne podanie leku w mniejszej dawce nie prowadzi do wystąpienia ndl.

Odnotowano pojedyncze przypadki zapalenia opon mózgowych po cefotaksimie, zespołu Hoigné po dożylnym podaniu ceftiaksonu, którego objawy, w tym lęk przez zbliżającą się śmiercią, ustąpiły w ciągu 10 minut [2].

Ceftazidime

Znaleziono 27 przypadków ndl towarzyszących podawaniu ceftazidimu. Objawy neurologiczne obejmowały stan splątania, zaburzenia koncentracji, napady padaczkowe, omamy wzrokowe i słuchowe, dyzartria, mioklonie, asteriksje, oczopląs. Zgromadzone przypadki dotyczyły pacjentów dorosłych, u części z nich objawy występowały w pierwszej dobie u innych po 25 dniach. Objawy ustępowały po 1 do 14 dni, zwykle bez trwałych następstw

Do czynników ryzyka należały: niewydolność nerek, nieprawidłowości w obrębie mózgu – udar, przerzuty nowotworowe do mózgu, encefalopatie, infekcje w obrębie ośrodku [2].

Cefepime

Neurologiczne ndl opisano u 148 pacjentów leczonych tym antybiotykiem.

Opisano zaburzenia koncentracji, stan splątania, napady padaczkowe, w tym stan padaczkowy, afazję, ataksję, dysartrię, porażenie nerwu czaszkowego, omamy wzrokowe i słuchowe, mioklonie, płasawicę, asteriksje, choreoate-tozę, oczopląs. Do czynników ryzyka należały: niewydolność nerek, udar krwotoczny lub niedokrwienny, zespół Korsakowa, choroba Alzheimera, guzy mózgu, padaczka, postępująca wieloogniskowa encefalopatia, ropień mózgu. Pacjenci byli w wieku od 14 do 91 lat, pojawienie się ndl następowało od pierwszej doby do 28 dnia od rozpoczęcia leczenia. Po przerwaniu podawania leku objawy ustępowały w ciągu od 1 do 30 dni.

Także zmniejszenie dawki łagodziło objawy lub powodowało ich ustąpienie. Hemodializa pozwalała na szybkie obniżenie stężenia antybiotyku w surowicy [2].

Karbapenemy

Karbapenemy są antybiotykami β -laktamowymi, pochodnymi tienamycyny, w których siarkę pierścienia tiazolidyny zastępuje węgiel. Charakterystyczną cechą karbapenemów jest m.in. ustawienie łańcucha bocznego w pozycji trans, zamiast występującej w większości innych beta-laktamów w pozycji cis. Ta właściwość jest odpowiedzialna m.in. za wysoką oporność karbapenemów na działanie beta-laktamaz. Karbapenemy są lekami stosowanymi w ciężkich

zakażeniach. Ze względu na zakres działania i potencjalne możliwości szerzenia oporności ich użycie powinno być za każdym razem szczególnie dobrze uzasadnione. Ze względu na pozycję karbapenemów jako antybiotyków ostatniej szansy w leczeniu zakażeń szpitalnych oraz coraz poważniejsze informacje o lawinowym rozprzestrzenianiu się w Polsce szczepów *Enterobacteriaceae* produkujących karbapenemazy istotne jest oszczędne stosowanie tej grupy leków i ograniczenie sytuacji, w których są nadużywane. Imipenem, meropenem czy doripenem są antybiotykami o zbliżonym spektrum działania i podobnej skuteczności. Warto pamiętać, że w wielu sytuacjach klinicznych zamiast karbapenemów można podać inne antybiotyki np.:

- Ertapenem podawany w ciężkich pozaszpitalnych zapaleniach płuc może być zastąpiony cefalosporyną III generacji (ceftriakson, cefotaksim) z makrolidem;
- w pozaszpitalnym zapaleniu otrzewnej może być także zastąpiony innymi antybiotykami (ampicylina z sulbaktamem, tykarcylina z klawulanianem);
- w pneumokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych może być stosowany jedynie meropenem i nie jako antybiotyk I rzutu;
- zakażenia w przypadku stopy cukrzycowej karbapenemy można zastąpić m.in. ciprofloksacyną z klindamycyną, wankomycyną z ceftazydymem i metronidazolem, piperacyliną z tazobaktamem.

Natomiast w terapii celowanej w zakażeniach wywołanych przez pałeczki *Enterobacteriaceae* wytwarzające ESBL karbapenemy mogą być jedyną opcją [4].

Zdolność karbapenemów do wywołania napadów drgawkowych jest dobrze opisana, chociaż w badaniach I i II fazy dla imipenemu nie wykazano ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych, natomiast wystąpiły one w badaniach III fazy. W badaniach na zwierzętach stwierdzono większą neurotoksyczność karbapenemów w porównaniu z benzylopenicyliną. Zgodnie z przeprowadzoną niedawno meta-analizą ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych przypisane karbapenemom wynosi 2/1000 pacjentów i jest wyższe od ryzyka powodowanego przez inne antybiotyki beta-laktamowe [2].

Imipenem

Częstość występowania napadów drgawkowych mieści się w przedziale 0,4% (1/225 chorych onkologicznych z neutropenią do 7,5% (3/40) u pacjentów wybranych subpopulacji i osiągnęła wartość 33% u dzieci z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych. W badaniu klinicznym dotyczącym gorącz-

kujących pacjentów z granulocytopenią, częstość napadów drgawkowych wynosiła 10,3% (3/29), gdy imipenem podawany był w dawce 4g/dobę z powodu gorączki neutropenicznej i 0,9% (1/106) przy dawce 2 g/dobę i częstość ta jest porównywalna z innymi antybiotykami.

Ndl związane z podawaniem imipenemu obejmowały obok napadów padaczkowych stany splątania, zaburzenia koncentracji, mioklonie, asteriksje. Objawy pojawiały się w czasie od 85 minut do 29 dni i dotyczyły pacjentów między 4 i 86 rokiem życia. Objawy ustępowały bez trwałych następstw po przerwaniu podawania antybiotyku. Utrzymywały się jednak do 7 dni. U chorych doświadczających ndl występowały czynniki ryzyka takie jak niewydolność nerek, udar krwotoczny lub niedokrwienny, urazy mózgu, wcześniej stwierdzona padaczka, nowotwory, infekcje mózgu - aspergiloza, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, interakcje z cyklosporyną lub teofiliną [2]

Meropenem

Z blisko 6000 chorych leczonych u 0,37% wystąpiły napady drgawkowe. Czynnikiem ryzyka był zaawansowany wiek, niewydolność nerek, Do ndl obok napadów padaczkowych należały stany splątania i mioklonie [2]

Ertapenem

Najczęstszym objawem neurologicznym związanym ze stosowaniem ertapenemu są bóle głowy (2,2%), napady padaczkowe (0,2-0,5%). Z przeglądu danych z badań wynika, że częstość występowania napadów drgawkowych wzrasta do 10% u pacjentów z chorobami ocn i ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Pozostałe ndl są zbieżne z tymi, które zaobserwowano podczas terapii innymi antybiotykami tej samej grupy. Były to zaburzenia koncentracji, omamy wzrokowe i słuchowe, stany splątania, mioklonie i asteriksje, oczopląs. Zidentyfikowano też te same czynniki ryzyka - niewydolność nerek, choroby w obrębie OUN - udar krwotoczny lub niedokrwienny, padaczkę, guzy, ropnie mózgu. Objawy pojawiały się w czasie 2 do 10 dni od rozpoczęcia leczenia, dotyczyły pacjentów dorosłych. Objawy ustępowały w czasie do 14 dni po zakończeniu stosowania leku. Ponowne podanie ertapenemu prowadziło do wystąpienia tych samych ndl, nawet przy podaniu mniejszych dawek [2].

Monobaktamy

Monobaktamy są grupą antybiotyków β -laktamowych, złożonych wyłącznie z jednego pierścienia β -laktamowego.

Aztreonam jest skuteczny wyłącznie wobec zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-ujemne. Stosuje się go w zakażeniach dróg moczowych, dolnych dróg oddechowych, posocznicach, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zakażeniach wewnątrzbrzusznych. Aztreonam jest na ogół dobrze tolerowany i jest jedynym antybiotykiem β -laktamowym, który nie wykazuje krzyżowych reakcji alergicznych z penicylinami i cefalosporynami. Może być zatem stosowany nawet w przypadku reakcji anafilaktycznej na antybiotyk tej grupy. Aztreonam może być także stosowany jako alternatywa dla aminoglikozydów u pacjentów z niewydolnością nerek [4].

Neurologiczne ndl występują bardzo rzadko podczas podawania monobaktamów (do 0,6%) i są nimi bóle i zawroty głowy, drżenia i parestezje, pojawiające się w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia [2].

Trudno odnieść obraz rysujący się z przeglądu francuskiego do sytuacji w Polsce - chociażby ze względu na niewielką liczbę opisów przypadków.

Przeгляд zgłoszeń z 2017 roku z monitorowania spontanicznego – nadesłanych przez osoby wykonujące zawody medyczne oraz zgłoszeń od pacjentów i ich rodzin wykazał, że do Urzędu trafiły opisy 255 przypadków dotyczących antybiotyków, w tym 106 związanych ze stosowaniem antybiotyków β -laktamowych - przekazanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz 37 przypadków opisujących ndl po wszystkich grupach antybiotyków, w tym większość – 31 po antybiotykach β -laktamowych- nadesłanych przez pacjentów lub ich rodziny.

Zgłoszenia związane ze stosowaniem antybiotyków β -laktamowych stanowiły 8,9% ogółu przypadków (po wszystkich lekach) przekazanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej. W odniesieniu do zgłoszeń od pacjentów, opisy przypadków dotyczących terapii antybiotykami β -laktamowymi stanowiły 2,7%.

Biorąc pod uwagę rodzaj ndl fachowi pracownicy opisywali głównie reakcje skórne (60,38% przypadków), reakcje z przewodu pokarmowego (5,66%), reakcje alergiczne (21,7%), w tym 9,43% stanowiły wstrząsy anafilaktyczne. W opisach przypadków przekazanych przez pacjentów po 35,48% stanowiły reakcje z skórne i z przewodu pokarmowego, a 22,58% reakcje alergiczne.

Tylko w jednym przypadku zgłoszonym przez fachowych pracowników wymieniono objawy neurologiczne. Dotyczył on podania cefuroksymu.

Przypadek zgłoszony przez pediatrę dotyczył 9-letniego chłopca, który z powodu ostrego zakażenia górnych dróg oddechowych otrzymał dożylnie 1000 mg cefuroksymu. Po pierwszej dawce leku dziecko odczuwało drętwienie szczęki i słodki smak w ustach. Są to reakcje nieopisane w informacji o leku dla cefuroksymu. Reakcja nie była ciężka i ustąpiła.

Zgłoszono także przypadek, w którym wymieniono cefuroksym, ale jako lek podejrzany o wywołanie objawów wskazano jednocześnie stosowany pantoprazol.

Zgłoszony przez chirurga przypadek dotyczył 45 letniej kobiety poddanej zabiegowi laryngologicznemu. Pacjentce podawano dożylnie 3 razy na dobę 1500 mg cefuroksymu oraz dożylnie pantoprazol. W drugiej dobie u chorej wystąpiło osłabienie, spadek ciśnienia tętniczego, dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej i drgawki.

Drgawki są objawem opisanym dla cefuroksymu. Natomiast dla pantoprazolu spodziewaną reakcją jest wstrząs anafilaktyczny. Lekarz uznał prawdopodobnie, że objawy wskazywały na rozwijający się wstrząs.

Z historii choroby wiadomo, że pacjentka była uczulona na rywaroksaban i tramadol. Można przypuszczać, że była to reakcja nadwrażliwości na pantoprazol.

Z drugiej strony nie można wykluczyć, że wspomniane objawy były skutkiem podania antybiotyku. Była to reakcja ciężka, ale chora powróciła do zdrowia.

Piśmiennictwo:

1. Mundkur M.L. et al. : Changes in Outpatient Use of Antibiotics by Adults in the United States, 2006-2015. Drug Saf <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0697-4>.dostęp 11.07.2018
2. Deshayes S. Neurological Adverse Effects Attributable to Beta-Lactam Antibiotics: A Literature Review. Drug Saf (2017) 40: 1171-11983.
3. Hryniewicz W, Meszaros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. PZWL, 2001
4. Hryniewicz W., Ozorowski T., Szpitalna lista antybiotyków. Narodowy program ochrony antybiotyków
5. Krysta K. i wsp.: Przewlekłe zaburzenia lękowe po przebyciu ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę. Postępy Psychiatrii i Neurologii. 2011 20 (3): 2017-2019

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

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

<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0>

znajdziecie Państwo dwa typy formularzy zgłoszeniowych. Jeden przeznaczony dla osób wykonujących zawody medyczne, drugi dla pacjentów ich rodzin i opiekunów.

Na naszej stronie internetowej:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wype%C5%9Aniania_formularzy_NDL.pdf

znajdują się także wskazówki, jak wypełnić formularz. Formularze opracowane przez Urząd nie są obowiązkowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

- wymienione inicjały lub płeć lub wiek lub masę ciała pacjenta - wystarczy jedna z tych danych;
- wymienioną jedną nazwę leku - nazwę firmową lub nazwę powszechnie stosowaną;
- wymienioną co najmniej jedną reakcję niepożądaną;
- podane imię, nazwisko i dane do kontaktu osoby zgłaszającej przypadek;
- podpis - o ile zgłoszenie nie jest przekazywane elektronicznie.

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

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

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 nowych. Leki objęte szczególnie wnikliwym monitorowaniem to głównie leki nowe - w rozumieniu nowej substancji czynnej. Produkty te oznaczone są na ulotce dla pacjenta i charakterystyce produktu leczniczego symbolem czarnego odwróconego trójkąta ▼.

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać:

<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/leki-podlegaj%C4%85ce-dodatkowemu-monitorowaniu>