

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 2/2021

Szanowni Państwo,

W obecnym numerze Biuletynu zamieściliśmy bardzo ciekawy artykuł dotyczący nowych strategii leczenia, tzw. terapiach antysensownych, opartych na zastosowaniu oligonukleotydów antysensownych (ang. antisense oligonucleotides, ASO). Postępujący w ostatnim czasie spektakularny rozwój tych innowacyjnych terapii daje nadzieję pacjentom cierpiącym na różne schorzenia, zwłaszcza na nieuleczalne dotąd choroby genetyczne, jak rdzeniowy zanik mięśni czy mukowiscydoza. W artykule tym można przeczytać o właściwościach, unikalnym mechanizmie działania leków antysensownych, możliwych drogach ich podania oraz znaczeniu klinicznym tej grupy leków.

W kolejnym artykule powróciliśmy do tematu bezpieczeństwa farmakoterapii w ciąży i w populacji

pediatrycznej. W pracy tej omówiono zasady farmakoterapii w populacji kobiet ciężarnych, w populacji pediatrycznej oraz często spotykane błędy w praktyce klinicznej. Ponadto, autor publikacji opisał trudności związane z prawidłowym ustalaniem odpowiedniego schematu dawkowania leków u dzieci.

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

Na zakończenie – informacja o zgłaszaniu niepożądanych działań leków.

Życzę Państwu miłej lektury.

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Strategie antysensowne: dostępne terapie i perspektywy dalszego rozwoju

Antisense Strategies: Available Treatments And Future Perspectives

dr Anna Malik

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

Słowa kluczowe: *terapije antysensowne, oligonukleotydy antysensowne, RNA, choroby genetyczne, choroby rzadkie, neurodegeneracja*

Streszczenie

Terapie antysensowne rozwijają się w ostatnich latach bardzo dynamicznie. Do użytku dopuszczonych jest już szereg leków z tej grupy, a wiele kolejnych jest przedmiotem zaawansowanych badań klinicznych. W przeciwieństwie do większości klasycznych leków, ich punktem uchwytu nie jest białko, a RNA będące produktem transkrypcji DNA. Ten oryginalny mechanizm działania daje możliwość stworzenia terapii przyczynowych nieuleczalnych dotąd chorób genetycznych, jak rdzeniowy zanik mięśni czy mukowiscydoza. Artykuł omawia właściwości i mechanizm działania leków antysensownych, możliwe drogi ich podania oraz znaczenie kliniczne tej grupy leków.

Key words: *antisense therapies, antisense oligonucleotides, RNA, genetic diseases, rare diseases, neurodegeneration*

Summary

Antisense therapies have been developing very dynamically recently. Several antisense drugs are already approved and many more are subjects to advanced clinical trials. In contrast to the majority of classical pharmaceuticals, they do not target proteins, but RNA transcribed from DNA. This original mode of action enables development of causal treatments for thus far incurable genetic diseases, such as spinal muscular atrophy or cystic fibrosis. Here, we discuss properties, mode of action, possible delivery routes and clinical significance of antisense therapies.

Wprowadzenie

Wyniki badań naukowych z dziedziny biologii molekularnej przyniosły możliwość stworzenia zupełnie nowej strategii leczenia, tzw. terapii antysensownych, opartych na zastosowaniu oligonukleotydów antysensownych (ang. *antisense oligonucleotides*; ASO). Postępujący w ostatnim czasie spektakularny rozwój tych nowych terapii daje nadzieję pacjentom cierpiącym na różne schorzenia, zwłaszcza na nieuleczalne dotąd choroby genetyczne. Jest to owoc wielu lat badań biologów molekularnych nad podstawowymi procesami zachodzącymi w komórkach, zwłaszcza nad biologią RNA, a także nad molekularnym podłożem rozwoju poszczególnych chorób.

Jednocześnie, ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w technologii produkcji i modyfikacji cząsteczek ASO, związany z dokładnym zbadaniem ich właściwości i mechanizmu działania. Ponadto, dostępne stały się nowoczesne techniki diagnostyczne, pozwalające na precyzyjne określenie mutacji występujących u danego pacjenta i wywołujących chorobę. W ten sposób wkraczamy w nową erę terapii ASO, co odzwierciedla lawinowo rosnąca liczba leków z tej

grupy w badaniach klinicznych. Nadal nie są to leki łatwo dostępne, ale niezwykle obiecujące w przypadkach, które dotychczas nie dawały żadnej nadziei na choćby opóźnienie rozwoju choroby.

Terapie ASO mogą być zaprojektowane tak, by leczyć niezmiernie rzadkie choroby genetyczne, ale z drugiej strony stwarzają też możliwość leczenia dotyczących miliony ludzi na świecie chorób takich jak cukrzyca czy otyłość. Ten szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych związany jest z unikalnym mechanizmem działania leków z tej grupy. Umożliwia on precyzyjne zaprojektowanie skutecznej terapii w przypadku, gdy znane są molekularne podstawy danej choroby.

Mechanizm działania leków ASO

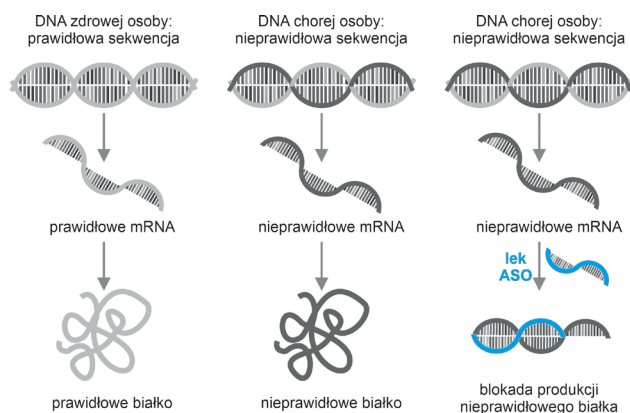
W przeciwieństwie do większości tradycyjnych leków, których punktem uchwytu są białka, celem działania leków antysensownych jest RNA. RNA powstaje w komórce poprzez „przepisanie” informacji zawartej w sekwencji DNA. Jeden z rodzajów RNA, tak zwane matrycowe RNA (ang. *messenger RNA*, mRNA) koduje sekwencję białka i służy jako

matryca do jego produkcji. Istnieją też niekodujące RNA (ang. *non-coding RNA*, ncRNA), które również są niezmiernie istotne dla funkcjonowania komórek. Zarówno mRNA, jak i niekodujące RNA mogą być celami działania ASO [1], ale w niniejszym artykule skupimy się na opisanie działania ASO na mRNA.

ASO zaprojektowane są tak, by wiązać się z docelowym mRNA poprzez dopasowanie sekwencji nukleotydowej obu cząsteczek. Dzięki temu wiązanie to ma wysoką specyficzność, gdyż inne RNA obecne w komórce mają inną sekwencję niż mRNA docelowe. Innymi słowy, *ASO będzie się silnie wiązać tylko z docelowym mRNA o odpowiadającej mu sekwencji, ale nie z innymi RNA obecnymi w komórce. Ten mechanizm działania zapewnia wysoką specyficzność działania i ograniczone występowanie działań niepożądanych.*

Związanie ASO z docelowym mRNA może w zależności od przyjętej strategii prowadzić do kilku różnych scenariuszy. Zasadniczo będą one skutkowały albo zablokowaniem produkcji białka kodowanego przez to mRNA (Rycina 1) albo też będą wpływać w bardziej złożony sposób na losy mRNA w komórce, co będzie prowadzić do zmian w sekwencji i we właściwościach produkowanego białka (więcej na ten temat w [2]).

Taka strategia ma niesamowity potencjał w sytuacji, gdy celem terapii jest na przykład niedopuszczenie do powstawania nieprawidłowego białka w przypadku choroby genetycznej (Rycina 1).



Ryc. 1. Lek ASO hamuje produkcję wywołującego chorobę białka.

U pacjenta cierpiącego na chorobę genetyczną, na podstawie sekwencji DNA produkowane jest mRNA o nieprawidłowej sekwencji. Służy ono jako matryca do produkcji białka, które jest wadliwe i powoduje rozwój choroby. Zastosowanie leku ASO blokuje produkcję tego patogenego białka, mimo iż w komórce nadal obecne jest zmienione DNA i powstają nieprawidłowe mRNA. Pozwala to zahamować rozwój choroby.

W takim wypadku rozwój choroby uwarunkowany jest występowaniem mutacji w DNA, która prowadzi do produkcji mRNA o sekwencji innej niż u zdrowej osoby. Na podstawie takiego „wadliwego” mRNA wytwarzane jest białko o patologicznych właściwościach. Zastosowanie ASO, którego sekwencja dopasowana jest do tego wadliwego wariantu mRNA, spowoduje zablokowanie produkcji kodowanego przez nie nieprawidłowego białka. W ten sposób może zostać zablokowany patologiczny mechanizm, prowadzący do rozwoju schorzenia.

Podobne podejście może być zastosowane również do obniżenia poziomu białka, które samo w sobie nie jest patologicznie zmienione, ale jego zbyt wysoki poziom przyczynia się do rozwoju schorzenia. Bardziej złożone strategię mogą też prowadzić do modyfikacji procesowania mRNA w komórce tak, aby nawet w przypadku występowania nieprawidłowej sekwencji w DNA i mRNA komórka produkowała białko bardziej zbliżone w swoich właściwościach do prawidłowej wersji, która może pełnić w komórce swoje funkcje. Wreszcie, poprzez działanie na niekodujące RNA, ASO mogą również tak modulować procesy zachodzące w komórce, aby zwiększać produkcję wybranego białka, co również może przynosić korzyść terapeutyczną w leczeniu niektórych chorób.

Modyfikacje struktury ASO

Oligonukleotydy mają pewne niekorzystne właściwości utrudniające ich zastosowanie w terapii. W szczególności, ich wnikanie do komórek jest ograniczone ze względu na rozmiar i ładunek cząsteczki. Ponadto, po wniknięciu do komórki są one podatne na degradację przez występujące w niej enzymy. Nowsze generacje ASO zawierają więc szereg modyfikacji chemicznych, korzystnie wpływających na ich skuteczność i stabilność. Ponadto, wprowadzane modyfikacje ograniczają występowanie reakcji immunologicznej na podany lek oraz jego toksyczność.

Oligonukleotydy zbudowane są z połączonych w łańcuch nukleotydów, a więc zawierają w swoich cząsteczkach zasady azotowe, cząsteczki cukru i reszty fosforanowe. Wszystkie te elementy są obiektami modyfikacji chemicznych poprawiających właściwości fizykochemiczne i biologiczne ASO. Modyfikacje te zostały szczegółowo omówione w innych pracach przeglądowych [1–3]. Tutaj omówione zostaną pewne przykłady ilustrujące korzyści, jakie może dać zastosowanie tych modyfikacji.

Jedną ze stosowanych modyfikacji *jest zastąpienie atomu tlenu w grupie fosforanowej atomem siarki i uzyskanie tym samym grupy fosfortionianowej* (ang. *phosphorothioate*, PS). W ten sposób wiązania fosfodiesterowe zostają zastąpione wiązaniami fosfortionianowymi odpornymi na działanie nukleaz, enzymów rozkładających oligonukleotydy. Ponadto, w porównaniu z niemodyfikowanymi ASO, PS-ASO wykazują lepsze własności farmakokinetyczne. Wiążą się one silnie z białkami osocza takimi jak albumina, co obniża ich klirens nerkowy i umożliwia dłuższe utrzymanie odpowiedniego stężenia we krwi po podaniu. W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach stwierdzono także, że PS-ASO ulegają dystrybucji głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie przy podaniu ogólnym i są dobrze pobierane przez komórki. Co istotne, przy wielokrotnym podaniu dożylnym lub śródskórnym PS-ASO obserwowano reakcję immunologiczną. Tym niemniej, modyfikacja PS jest stosowana w wielu lekach z grupy ASO.

Innym przykładem możliwych modyfikacji są *zmiany wprowadzane w obrębie reszty cukrowej, rybozy*. Modyfikacje takie poprawiają powinowactwo wiązania do docelowego RNA oraz odporność na degradację enzymatyczną. Mogą one obejmować wstawienie w pozycji 2' rybozy różnych reszt, z których najczęściej stosowaną wydaje się reszta 2'-O-metoksyetylowa (MOE-ASO). MOE-ASO mają też niższą zdolność do wywoływania odpowiedzi zapalnej i są lepiej tolerowane.

Z kolei modyfikacją zasady azotowej stosowaną w dopuszczonych już do obrotu lekach ASO jest *wprowadzenie 5-metylocytozyny*. Ma ono na celu ograniczenie występowania aktywacji układu odpornościowego, obserwowanej po podaniu ASO.

Drogi podania ASO i bezpieczeństwo terapii

Uzyskanie terapeutycznego stężenia ASO w docelowych tkankach i komórkach nadal pozostaje wyzwaniem. Wynika to z właściwości fizykochemicznych samych cząsteczek ASO, które nie sprzyjają ich przenikaniu przez bariery biologiczne ani pobieraniu przez komórki. ASO są również wrażliwe na działanie nukleaz. Jak omówiono powyżej, wprowadza się odpowiednie zmiany w strukturze ASO aby poprawiać ich biodostępność i stabilność. Ponadto zastosowanie odpowiednich nośników takich jak na przykład nanocząstki lipidowe czy nanonośniki polimerowe ma ułatwiać przenikanie leków przez bariery biologiczne [4].

Wciąż jednak podanie ASO opiera się na iniekcjach (Tabela 1), a podanie doustne nie jest stosowane.

W przypadku części ASO problem ten spotęgowany jest przez fakt, że miejscem docelowym działania leku jest ośrodkowy układ nerwowy. Bariera chroniąca mózg przed przenikaniem z krwiobiegu obcych substancji skutecznie zapobiega także przedostawaniu się ASO. Ponieważ ASO nie przenikają przez barierę krew-mózg, w celu leczenia schorzeń ośrodkowego układu nerwowego muszą być podawane bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego. Po takim podaniu ulegają one dystrybucji osiągając stężenia terapeutyczne w mózgu i rdzeniu kręgowym, gdzie przenikają do komórek nerwowych i glejowych [3,4]. Podanie dooponowe jest oczywiście bardziej inwazyjne niż na przykład doustne czy dożylnie, ale w przypadku terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego pozostaje jak na razie jedyną możliwością. Podanie dooponowe przez nakłucie lędźwiowe musi być wykonane przez fachowy personel medyczny mający odpowiednie doświadczenie. Choć trwają prace nad zmodyfikowanymi ASO, które byłyby zdolne do przenikania przez barierę krew-mózg po podaniu ogólnoustrojowym [4], nie wydaje się, by mogły one wkrótce zastąpić leki podawane dooponowo.

Działania niepożądane ASO

Toksyczność i działania uboczne ASO można podzielić na te zależne od ogólnych właściwości tej grupy leków oraz na te specyficzne, zależne od konkretnej sekwencji nukleotydowej. Należy podkreślić, że działania niepożądane ASO występujące w przypadku stosowania konkretnych preparatów są jeszcze słabo poznane. Właściwie we wszystkich przypadkach dopiero są gromadzone dane zarówno o długotrwałych efektach terapii, jak i o jej skutkach ubocznych. Wynika to z faktu, że leki te dopiero niedawno zostały wprowadzone na rynek i badania ich skuteczności i bezpieczeństwa wciąż trwają. Dodatkowo nie ma badań dotyczących stosowania poszczególnych ASO w grupach pacjentów z chorobami współistniejącymi, jak np. z zaburzeniami czynności nerek czy wątroby. Poznane dotąd działania niepożądane poszczególnych leków omówiono przy opisie zarejestrowanych preparatów.

Generalnie z przeprowadzonych dotąd badań wynika, że *działania niepożądane leków ASO są na ogół niezbyt poważne i że generalnie mogą one być bezpiecz-*

nie podawane pacjentom. Wśród obserwowanych działań niepożądanych są aktywacja odpowiedzi immunologicznej, trombocytopenia, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, hiperglikemia, aktywacja kaskady krzepnięcia krwi oraz hipotensja [5,6]. Występują one w przypadku różnych leków z tej grupy, a więc raczej nie należy ich wiązać z działaniem konkretnego preparatu, a z własnościami oligonukleotydów.

Szczególną uwagę w rozwoju terapii ASO poświęcono ich zdolności do wywołania odpowiedzi zapalnej. Właściwość ta wynika z samej natury ASO. Nasz układ immunologiczny jest tak skonstruowany, by „obce” kwasy nukleinowe, a więc także oligonukleotydy takie jak ASO, wywoływały reakcję zapalną. Problem ten w znacznym stopniu rozwiązano, wprowadzając odpowiednie modyfikacje chemiczne struktury ASO omówione powyżej.

Ciekawym kierunkiem w rozwoju tej grupy leków jest próba „skierowania” ASO specyficznie do tkanki docelowej i ograniczenia ich dystrybucji w innych tkankach. Takie podejście umożliwiłoby zminimalizowanie ryzyka wystąpienia skutków ubocznych terapii. Podstawą takiej selektywnej dystrybucji mogłoby być związanie ASO do innej cząsteczki, która ma zdolność wiązania receptora występującego tylko w tkance docelowej. Po związaniu z receptorem, cząsteczka taka wraz z ASO ulegałaby pobraniu przez komórki posiadające receptor [4]. W chwili obecnej możliwe jest na przykład specyficzne kierowanie leku do komórek wątroby poprzez dołączenie do ASO reszt N-acetylogalaktozaminy (ang. *N-acetylgalactosamine*, GalNAc).

Znaczenie kliniczne leków ASO

Liczba leków ASO zatwierdzonych przez Food and Drug Administration (FDA) i/lub Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz będących przedmiotem badań klinicznych systematycznie rośnie. Obecnie są one stosowane w leczeniu chorób uwarunkowanych genetycznie. Warunkiem koniecznym do opracowania terapii ASO jest bowiem dokładne poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju choroby, a w wypadku szeregu chorób genetycznych patogenne mutacje zostały opisane i szczegółowo zbadane. Dodatkowo, inne strategie leczenia rzadkich chorób genetycznych praktycznie nie istnieją i dlatego to właśnie one stały się obszarem, na którym mogły być rozwijane i wprowadzane do praktyki klinicznej leki ASO. Ponieważ ASO okazały się skuteczne i stosunkowo bezpieczne,

obecnie trwają prace nad szerszym zastosowaniem tej grupy leków także w innych schorzeniach.

Leki ASO dopuszczone do użytku

Poniżej oraz w Tabeli 1 zestawiono leki ASO dopuszczone do obrotu przez FDA i/lub EMA. Wszystkie z wyjątkiem Fomivirisenu mają zastosowanie w leczeniu chorób uwarunkowanych genetycznie [1,7].

Fomivirisen (Vitravene™)

Fomivirisen był pierwszym lekiem typu ASO wprowadzonym przez firmę Ionis Pharmaceuticals i zarejestrowanym w 1998 r. przez Amerykańską FDA. Został on stworzony w celu leczenia zapalenia siatkówki wywołanego u pacjentów z AIDS przez cytomegalowirusa. U tych pacjentów, oportunistyczny cytomegalowirus powoduje utratę wzroku. Fomivirisen „rozpoznaje” sekwencję mRNA cytomegalowirusa istotną dla jego replikacji i dzięki temu hamuje jego namnażanie. Fomivirisen wykazał skuteczność kliniczną w opóźnianiu utraty wzroku, jednakże w podobnym czasie wprowadzono na rynek skuteczne leki antyretrowirusowe, które redukowały częstość występowania infekcji oportunistycznych u pacjentów z AIDS. Tym samym spadło zapotrzebowanie na stosowanie Fomivirisenu, który został w związku z tym wycofany z rynku przez producenta. Tym niemniej Fomivirisen był pierwszym skutecznym, dopuszczonym do obrotu lekiem typu ASO, a Ionis Pharmaceuticals pozostaje pionierem w tej dziedzinie.

Mipomersen (Kynamro™)

Mipomersen ma zastosowanie w leczeniu homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*; HoFH). HoFH jest spowodowana mutacją w jednym z genów kodujących białka ważne dla metabolizmu cholesterolu, t.j. receptora dla LDL, PCSK9 lub ApoB. Wynikające z mutacji zaburzenia w wychwycie z krwi i/lub przetwarzaniu cholesterolu skutkują wysokim poziomem LDL we krwi i bardzo wysokim ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej serca i miażdżycy w młodym wieku. Mipomersen hamuje produkcję ApoB-100 poprzez działanie na kodujące to białko mRNA. Mipomersen podawany jest podskórnym raz na tydzień. Jego stosowanie łączy się z podawaniem leków obniżających poziom cholesterolu oraz odpowiednim trybem życia. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów już przyjmujących inne leki obniżające poziom lipidów, Mipomersen obniżał poziom cholesterolu LDL

o 25% w porównaniu do placebo. Ponadto, pacjenci otrzymujący Mipomersen mieli obniżony poziom cholesterolu VLDL, cholesterolu nie-HDL i lipoprotein [8,9]. Stosowanie preparatu wiąże się jednak z ryzykiem uszkodzenia wątroby, co było jedną z przyczyn *niedopuszczenia* tego leku do obrotu przez EMA.

Nusinersen (Spinraza™)

Nusinersen zyskał w ostatnim czasie rozgłos jako „najdroższy lek świata”, a na sfinansowanie kosztownej terapii tym lekiem prowadzone są liczne zbiórki. Wprowadzenie na rynek Nusinersenu jest spektakularnym przykładem pokazującym, jak badania podstawowe prowadzone przez wiele lat mogą przełożyć się na rzeczywistą korzyść dla pacjentów, którą jest możliwość zahamowania postępów nieuleczalnej dotąd choroby genetycznej.

Nusinersen jest lekiem stosowanym w terapii *rdzeniowego zaniku mięśni* (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA). Ta autosomalna recesywna choroba wynika z delecji (braku) genu *SMN1* (ang. *survival motor neuron 1*). Białko kodowane przez ten gen, SMN, jest konieczne dla prawidłowego działania neuronów motorycznych, a więc odpowiedzialnych za poruszanie mięśniami. Niedobór białka SMN występujący u pacjentów prowadzi do degeneracji neuronów, a w następstwie do postępującej atrofii mięśni i paraliżu.

Rodzina genów SMN ma dwóch członków, *SMN1* i *SMN2*. Geny te różnią się nieznacznie sekwencją. Różnice te mają istotne konsekwencje dla stabilności produkowanego mRNA. W przeciwieństwie do mRNA *SMN1*, mRNA będące produktem genu *SMN2* jest niestabilne i białko nie jest produkowane efektywnie. Twórcy leku Nusinersen wykorzystali fakt, że osoby pozbawione genu *SMN1* nadal posiadają gen *SMN2* i „poprawili” jego funkcjonowanie tak, by mógł on przejąć rolę *SMN1*. Innymi słowy Nusinersen działa na mRNA *SMN2* zmieniając jego przetwarzanie w komórce tak, że na jego podstawie powstaje więcej funkcjonalnego białka SMN.

Badania kliniczne wykazały poprawę funkcji nerwo-mięśniowych po zastosowaniu leku u dzieci [10]. Producent zaleca rozpoczęcie terapii jak najwcześniej po rozpoznaniu. Początkowo podaje się 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Następnie dawkę podtrzymującą podaje się raz na 4 miesiące. Trwające badania kliniczne wskazują także na skuteczność Nusinersenu w poprawie funkcji motorycznych u dorosłych pacjentów [11,12].

Patisiran (Onpattro™)

Patisiran jest stosowany w leczeniu *dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej* (ang. *heteridary transthyretin-mediated amyloidosis*, hATTR). Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa to mało znana choroba genetyczna, która uszkadza najczęściej nerwy obwodowe i serce. Choroba w ciągu mniej więcej 10 lat prowadzi do zgonu. Ocenia się, że na świecie żyje około 50 000 osób dotkniętych tą chorobą. Wywołana jest ona mutacją w genie *TTR*, która prowadzi do nieprawidłowej struktury kodowanego białka i jego odkładania w formie złogów amyloidowych w wątrobie, sercu, nerwach i układzie pokarmowym. Patisiran łączy się z mRNA kodującym białko TTR i blokuje jego produkcję tym samym ograniczając powstawanie złogów. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność leku w zakresie obniżania poziomu białka TTR w surowicy [13]; kolejne badania nad bezpieczeństwem i skutecznością leku są w toku [14–16].

Inotersen (Tegsedi™)

Inotersen, podobnie jak Patisiran, został stworzony do *leczenia hATTR*. W badaniu klinicznym wykazano, że Inotersen poprawia jakość życia pacjentów z hATTR [17]. U niektórych pacjentów wystąpiła trombocytopenia (w tym jeden przypadek śmiertelny na 112 osób otrzymujących lek) i kłębuszkowe zapalenie nerek. Pacjenci otrzymujący Inotersen wymagają więc wzmożonego monitorowania pod kątem tych zaburzeń.

Eteplirsen (Exondys 51™)

Eteplirsen to lek stosowany w terapii *jednej z form dystrofii mięśniowej Duchenne’a* (ang. *Duchenne muscular dystrophy*; DMD). DMD jest rzadką chorobą genetyczną dotyczącą głównie mężczyzn i charakteryzującą się postępującą degeneracją mięśni. Wynika ona z różnych mutacji genu *DMD*, kodującym białko dystrofinę. Dystrofina jest istotna dla utrzymania prawidłowej struktury komórek mięśniowych a jej brak prowadzi do osłabienia mięśni i ich degeneracji. Mutacja wywołująca chorobę prowadzi do powstawania nieprawidłowego mRNA, które nie może służyć jako matryca do produkcji białka. Eteplirsen wpływa na procesowanie wadliwego mRNA tak, że może ono zostać użyte jako matryca do produkcji wprawdzie skróconej, ale funkcjonalnej wersji dystrofiny. Eteplirsen „naprawia” tylko wady mRNA wynikające z niektórych mutacji, a więc nie będzie skuteczny u wszystkich pacjentów. W pilotażowych badaniach przeprowadzonych na małej grupie pacjentów wykazano, że zastosowanie Eteplirsenu powoduje wzrost poziomu dystrofiny

w mięśniach [18]. Kolejne badanie kliniczne wykazało wzrost poziomu białka w mięśniach po stosowaniu leku, choć był on niewielki [19]. Nie jest jasne, czy taki niewielki wzrost poziomu dystrofiny jest wystarczający by poprawić funkcje mięśni. Obecnie trwają dalsze badania skuteczności Eteplirsenu [20].

Golodirsen (Vyondys 53™)

Golodirsen, podobnie jak Eteplirsen, ma zastosowanie u pacjentów z DMD, jednak o innej delecji w genie niż poprzedni lek. Badania kliniczne wykazały, że lek jest dobrze tolerowany i skutecznie podnosi poziom dystrofiny w mięśniach pacjentów. Nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych [21,22]. Obecnie trwają dalsze badania skuteczności Golodirsenu [23].

Givosiran (Givlaari™)

Jest to lek na ostrą porfirię wątrobową (ang. *acute hepatic porphyria*, AHP). Porfiria jest rzadką chorobą genetyczną, w której przebiegu zablokowana jest produkcja hemu w wątrobie. Może ona wynikać z mutacji w jednym z czterech genów kodujących białka istotne dla syntezy hemu: *HMBS*, *CPOX*, *PPOX* lub *ALAD*. W efekcie tych zaburzeń dochodzi do patologicznych zmian i nadmiernego wytwarzania enzymu ALAS1, którego aktywność odpowiada za rozwój objawów choroby. Pacjenci z AHP cierpią na silny ból brzucha, wymioty i zaburzenia układu nerwowego, w tym drgawki, depresję i lęk. Zaburzenie niesie potencjalne ryzyko śmierci ze względu na możliwość porażenia i zatrzymania oddechu podczas zaostrzeń choroby. Givosiran działa na mRNA *ALAS1* i blokuje produkcję tego enzymu. Co ciekawe, w preparacie zastosowaną taką modyfikację cząsteczek (GalNAc), aby osiągnąć specyficzne dostarczanie do komórek wątroby. Spośród pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym 74% doświadczyło zmniejszenia liczby ataków. Givosiran jest podawany podskórnie raz na miesiąc, a częste działania niepożądane to mdłości i reakcje w miejscu podania [24]. Podczas terapii należy monitorować pacjentów pod kątem funkcji nerek i reakcji alergicznych. Farmakokinetyka i długoterminowe bezpieczeństwo stosowania w leczeniu jednego z podtypów AHP są przedmiotem badań klinicznych [25].

Milasen

Historia stworzenia Milasenu bardzo dobrze ilustruje możliwości, jakie obecnie oferuje połączenie dostępnych nowoczesnych metod diagnostycznych, technik biologii molekularnej oraz wiedzy i technologii umożliwiających relatywnie szybki rozwój nowego leku.

Milasen został stworzony w celu leczenia konkretnego pacjenta, sześciolatniego dziecka cierpiącego na chorobę układu nerwowego, *neuronalną ceroidolipofuscyozę typu 7* (ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis 7*, CLN7), znaną też jako choroba Battena. Ta bardzo rzadka choroba neurodegeneracyjna prowadzi do utraty wzroku, zaburzeń mowy i dysfagii. Sekwencjonowanie całego genomu pacjenta pozwoliło na identyfikację mutacji odpowiedzialnej za chorobę. Dzięki temu można było zaprojektować potencjalne leki, które w pierwszej fazie zostały przebadane pod kątem skuteczności w „naprawie” wadliwego mRNA w komórkach pobranych od pacjenta. Po zbadaniu ewentualnej toksyczności w badaniach przedklinicznych na szczurach, Milasen został zatwierdzony do użytku u tego konkretnego pacjenta. Stosowanie leku obniżyło częstość napadów i znacząco poprawiło jakość życia dziecka [26]. Jest to przykład podejścia personalizowanego, dostosowanego do potrzeb leczenia pojedynczej osoby.

Volanesorsen (Waylivra™)

Volanesorsen jest lekiem hamującym produkcję apolipoproteiny CIII (ApoCIII) poprzez działanie na odpowiednią mRNA [27]. Jest przeznaczony do leczenia *rodzinnej chylomikronemii* (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS). Schorzenie to jest związane z zaburzeniami w przetwarzaniu lipidów prowadzącymi do wysokiego stężenia trójglicerydów oraz stałej obecności transportujących je lipoprotein (chylomikronów) w osoczu. W chylomikronemii występują objawy kliniczne w postaci napadów bólu brzucha i/lub ostrego zapalenia trzustki. Obniżenie poziomu ApoCIII prowadzi do spadku poziomu trójglicerydów we krwi, co ma zmniejszać ryzyko zapalenia trzustki u pacjentów z FCS będącego najpoważniejszym skutkiem tej choroby.

Viltolarsen (Viltepso™)

Viltolarsen to już trzeci lek ASO przeciw *dystrofii mięśniowej Duchenne’a*. Podobnie jak poprzednie, modyfikuje on przetwarzanie mRNA tak, by możliwa była produkcja krótszej, ale funkcjonalnej formy dystrofiny. Tylko część pacjentów obciążonych niektórymi mutacjami kwalifikuje się do terapii Viltolarsenem. Są to ci sami pacjenci, którzy mogą być leczeni Golodirsenem. Szacuje się, że pacjenci noszący mutacje odpowiednie do leczenia Viltolarsenem (lub Golodirsenem) stanowią 8-10% wszystkich pacjentów z DMD. W badaniach *in vitro*, Viltolarsen podnosi poziom dystrofiny w komórkach mięśni uzyskanych

Tab. 1 Leki ASO dopuszczone do użytku przez FDA i/lub EMA.

Lek	Nazwa handlowa	Wskazanie	Droga podania	Producent	Dopuszczenie do użytku
Fomivirsen	Vitravene	infekcja cytomegalowirusem	do ciała szklistego	Ionis	FDA 1998
Mipomersen	Kynamro	rodzinna hipercholesterolemia	podskórnice	Genzyme	FDA 2013
Nusinersen	Spinraza	rdzeniowy zanik mięśni	dooponowo	Biogen	FDA 2016, EMA 2017
Patisiran	Onpattro	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa	dożylnie	Alnylam	FDA 2018, EMA 2018
Inotersen	Tegsedi	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa	podskórnice	Ionis	FDA 2018, EMA 2018
Eteplirsen	Exondys 51	dystrofia mięśniowa Duchenne'a	dożylnie	Sarepta	FDA 2016, EMA 2018
Milasen	-	Neuronalna ceroidolipofuscynoza typu 7	dooponowo	Boston Children's Hospital	FDA 2018 – do stosowania u 1 pacjenta
Golodirsen	Vyondys	dystrofia mięśniowa Duchenne'a	dożylnie	Sarepta	FDA 2019
Volanesorsen	Waylivra	rodzinny zespół chylomikronemii	podskórnice	Ionis	EMA 2019
Givosiran	Givlaari	ostra porfiria wątrobowa	podskórnice	Alnylam	FDA 2019, EMA 2020
Viltolarsen	Viltespo	dystrofia mięśniowa Duchenne'a	dożylnie	NS Pharma	FDA 2020, EMA 2020
Inclisiran	Leqvio	rodzinna hipercholesterolemia	podskórnice	Novartis	EMA 2020

od pacjentów. W badaniach klinicznych, przy podawaniu dożylnym leku raz w tygodniu przez 24 tygodnie, także obserwowano wzrost poziomu dystrofiny w mięśniach pacjentów. W badaniach tych Viltolarsen był generalnie dobrze tolerowany [28]. Obecnie trwają dalsze badania kliczniczne [29].

Inclisiran (Leqvio™)

Inclisiran został dopuszczony do użytku w Unii Europejskiej w grudniu 2020 r. w leczeniu *hipercholesterolemii* [30]. Inclisiran działa na mRNA dla PCSK9 blokując produkcję tego białka o istotnej roli w metabolizmie lipidów i regulacji poziomu cholesterolu we krwi. Dzięki wprowadzeniu do cząsteczek leku modyfikacji GalNAc uzyskano precyzyjne kierowanie leku do komórek wątroby. Inclisiran skutecznie redukuje poziom cholesterolu LDL u pacjentów już otrzymujących statyny. Lek podaje się podskórnice w dniu 1. i 90., a następnie co 6 miesięcy.

Leki w fazie badań klinicznych

ASO są dynamicznie rozwijającą się grupą leków. Liczba ASO w fazie trzeciej badań klinicznych w ostatnich latach systematycznie rośnie [1]. Część z nich zestawiono w Tabeli 2, tak aby zilustrować nowe kierunki rozwoju tej grupy leków nie tylko w obszarze chorób genetycznych, ale także zaburzeń metabolicznych oraz nowotworów. Kilka wybranych przykładów leków, które osiągnęły obiecujące wyniki w badaniach klinicznych, omówiono poniżej.

Tominersen

Tominersen jest stworzonym przez Ionis Pharmaceuticals lekiem *przeciw chorobie Huntingtona*. Ta genetycznie uwarunkowana choroba neurodegeneracyjna wiąże się z występowaniem mimowolnych ruchów, zaburzeń poznawczych i zmian osobowości. Częstość występowania choroby Huntingtona w Europie to około 6 przypadków na 100 000 mieszkańców. Wynika ona z obecności nieprawidłowej sekwencji w genie *HTT* kodującym huntingtynę. Sekwencja ta sprawia, że produkowane białko ma zmienione właściwości i gromadzi się w formie złogów w komórkach nerwowych. Tominersen został zaprojektowany w taki sposób, aby blokować produkcję nieprawidłowej huntingtyny. Badania I i II fazy wykazały skuteczność preparatu w redukcji poziomu zmutowanej huntingtyny u pacjentów we wczesnej fazie choroby. Co ważne, nie zaobserwowano efektów niepożądanych terapii nawet przy stosowaniu wysokich dawek (120 mg) [31]. Lek podaje się dooponowo raz na miesiąc. Obecnie trwają badania kliniczne III fazy [32].

Tofersen

Tofersen jest przeznaczony do leczenia pacjentów cierpiących na *stwardnienie zanikowe boczne* (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). Jest to postępująca choroba o charakterze neurodegeneracyjnym, szeroko znana ze względu na dotknięte nią sławne osoby, jak na przykład Stephen Hawking. Prowadzi ona do stopniowej utraty kontroli nad mięśniami. Istnieją 2 formy ALS, dziedziczna oraz występująca spontanicznie (sporadyczna). O ile w przypadku formy sporadycznej nie jest jasna etiologia

choroby, o tyle przynajmniej część przypadków dziedzicznego ALS spowodowana jest mutacjami w genie *SOD1* skutkującymi produkcją zmienionego białka *SOD1* o patogennych właściwościach. Tofersen wiąże się ze zmutowanym mRNA *SOD1* i hamuje produkcję nieprawidłowego białka. W badaniach I i II fazy wykazano redukcję poziomu nieprawidłowego białka *SOD1* w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów otrzymujących lek dooponowo w pięciu dawkach przez 12 tygodni [33]. Lek jest obecnie w III fazie badań klinicznych [34].

Fitusiran

Fitusiran został stworzony w celu *leczenia hemofilii*. Hemofilia jest rzadką chorobą wrodzoną polegającą

na niedoborze lub całkowitym braku jednego z białek niezbędnych w procesie krzepnięcia krwi. Może ona wynikać z niedoboru czynnika VIII lub czynnika IX krzepnięcia. Fitusiran nie wyrównuje poziomu tych czynników, a działa w innym punkcie kaskady krzepnięcia krwi. Działa on bowiem na mRNA antytrombiny (AT), obniżając ilość produkowanego białka. Obniżenie poziomu AT ma prowadzić do zwiększenia ilości aktywnej trombiny w kaskadzie krzepnięcia i w ten sposób przywracać hemostazę i zapobiegać krwawieniom. Badania kliniczne I fazy wykazały dobrą tolerancję leku oraz jego skuteczność w obniżaniu poziomu AT i podwyższaniu poziomu trombiny [35]. Obecnie trwa szereg badań klinicznych II i III fazy (Tabela 2).

Tab. 2 Wybrane leki ASO w trwających badaniach klinicznych.

Nazwa	Wskazanie	Cel molekularny	Droga podania	Podmiot odpowiedzialny	Nr badania klinicznego na clinicaltrials.gov
IONIS-AR-2.5Rx	rak prostaty	mRNA receptora androgenu	dożylnie	University of Michigan Rogel Cancer Center	NCT03300505
RG-012	zespół Alporta	miR-21	podskórnice	Genzyme	NCT03373786
Eluforsen (QR-010)	mukowiscydoza	mRNA CFTR	donosowo	ProQR	NCT02532764 NCT02564354
ARO-APOC3	hipertrójglicerydemia, rodzinna chylomikronemia	mRNA ApoC3	podskórnice	Arrowhead	NCT03783377 NCT04720534
ARO-ANG3	dyslipidemie, hipertrójglicerydemia, rodzinna chylomikronemia	mRNA ANGPTL3	podskórnice	Arrowhead	NCT03747224 NCT04832971
ALN-AAT02	postać wątrobowa niedoboru alfa-1-antytrypsyny	mRNA alfa-1 antytrypsyny	podskórnice	Alnylam	NCT03767829
ISIS-FGFR4Rx	otyłość	mRNA FGFR4	podskórnice	Ionis	NCT02476019
ISIS-GCGRRx	cukrzyca typu II	mRNA receptora glukagonu	podskórnice	Ionis	NCT02583919 NCT01885260 NCT02824003
Tominersen	choroba Huntingtona	mRNA zmutowanej huntingtyny	dooponowo	Hoffmann-La Roche	NCT03342053 NCT03761849 NCT03842969 NCT04000594
Fitusiran	hemofilia	mRNA antytrombiny	podskórnice	Genzyme	NCT03549871 NCT03974113 NCT03754790 NCT03417245 NCT03417102
Tofersen	stwardnienie zanikowe boczne	mRNA <i>SOD1</i>	dooponowo	Biogen	NCT02623699

Eluforsen

Eluforsen jest przeznaczony do leczenia pacjentów z mukowiscydozą. Mukowiscydoza to najczęściej występująca choroba genetyczna. W jej przebiegu dochodzi do zaburzenia wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Skutkiem tych zaburzeń są zmiany w obrębie układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Zmiany w układzie oddechowym prowadzą ostatecznie do uszkodzenia płuc i niewydolności oddechowej. Obecnie możliwe jest jedynie leczenie objawowe mukowiscydozy.

Przyczyną choroby są mutacje genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR. Większość pacjentów obciążona jest mutacją F508del i to właśnie u nich Eluforsen przywraca właściwą sekwencję mRNA dla CFTR oraz umożliwia produkcję prawidłowego białka CFTR. Badania przedkliniczne [36], jak również badania kliniczne I i II fazy [37,38] przyniosły bardzo obiecujące rezultaty. Daje to nadzieję na wprowadzenie pierwszej terapii przyczynowej w leczeniu mukowiscydozy.

Przyszłość leków ASO

Grupa leków ASO rozwija się obecnie niezwykle dynamicznie. Po pokonaniu podstawowych trudności związanych ze słabą stabilnością cząsteczek ASO, ich złym przenikaniem przez bariery biologiczne oraz wywoływaniem reakcji odpornościowej organizmu wydaje się, że leki te będą rozwijane w wielu nowych kierunkach.

Z jednej strony, będą tworzone nowe leki stosowane w powszechnie występujących schorzeniach, takich jak otyłość czy cukrzyca. Z drugiej strony, leki ASO oferują unikalną możliwość leczenia chorób rzadkich i bardzo rzadkich o podłożu genetycznym. Pacjenci cierpiący na te schorzenia byli dotychczas pozbawieni jakiegokolwiek możliwości leczenia przyczynowego, co zmienia się dzięki tej grupie leków.

Oczywistym problemem pozostaje dostępność i koszt takich terapii. W tym kontekście warte uwagi są inicjatywy mające ułatwić dostęp pacjentów to takiego spersonalizowanego leczenia. Przykładem takiego działania jest aktywność amerykańskiej fundacji n-Lorem (<https://www.nlorem.org>), której celem jest wsparcie pacjentów cierpiących na ultra-rzadkie choroby w uzyskaniu odpowiedniego leczenia opartego na ASO. Pozostaje mieć nadzieję, że inicjatywa ta znajdzie naśladowców również w innych krajach.

Piśmiennictwo:

- Dhuri, K.; Bechtold, C.; Quijano, E. i wsp. Antisense Oligonucleotides: An Emerging Area in Drug Discovery and Development. *J Clin Med* 2020, 9, doi:10.3390/jcm9062004.
- Roberts, T.C.; Langer, R.; Wood, M.J.A. Advances in Oligonucleotide Drug Delivery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2020, 19, 673–694, doi:10.1038/s41573-020-0075-7.
- Schoch, K.M.; Miller, T.M. Antisense Oligonucleotides: Translation from Mouse Models to Human Neurodegenerative Diseases. *Neuron* 2017, 94, 1056–1070, doi:10.1016/j.neuron.2017.04.010.
- Juliano, R.L. The Delivery of Therapeutic Oligonucleotides. *Nucleic Acids Res* 2016, 44, 6518–6548, doi:10.1093/nar/gkw236.
- Jason, T.L.H.; Koropatnick, J.; Berg, R.W. Toxicology of Antisense Therapeutics. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, 201, 66–83, doi:10.1016/j.taap.2004.04.017.
- Frazier, K.S. Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. *Toxicol Pathol* 2015, 43, 78–89, doi:10.1177/0192623314551840.
- Rinaldi, C.; Wood, M.J.A. Antisense Oligonucleotides: The next Frontier for Treatment of Neurological Disorders. *Nature Reviews Neurology* 2018, 14, 9–21, doi:10.1038/nrneuro.2017.148.
- Raal, F.J.; Santos, R.D.; Blom, D.J. i wsp. Mipomersen, an Apolipoprotein B Synthesis Inhibitor, for Lowering of LDL Cholesterol Concentrations in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* 2010, 375, 998–1006, doi:10.1016/S0140-6736(10)60284-X.
- Hair, P.; Cameron, F.; McKeage, K. Mipomersen Sodium: First Global Approval. *Drugs* 2013, 73, 487–493, doi:10.1007/s40265-013-0042-2.
- Finkel, R.S.; Mercuri, E.; Darras, B.T. i wsp. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017, 377, 1723–1732, doi:10.1056/NEJMoa1702752.
- Geraci, A. Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3; clinicaltrials.gov
- Wurster, C.D.; Winter, B.; Wollinsky, K. i wsp. Intrathecal Administration of Nusinersen in Adolescent and Adult SMA Type 2 and 3 Patients. *J Neurol* 2019, 266, 183–194, doi:10.1007/s00415-018-9124-0.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, i wsp. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
- Alynam Pharmaceuticals An Open-Label Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Patisiran-LNP in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis (HATTR Amyloidosis) With Disease Progression Post-Orthotopic Liver Transplant; clinicaltrials.gov
- Alynam Pharmaceuticals A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Completed a Prior Patisiran Clinical Study; clinicaltrials.gov
- Alynam Pharmaceuticals HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (HATTR Amyloidosis); clinicaltrials.gov
- Benson, M.D.; Waddington-Cruz, M.; Berk, J.L.; i wsp. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine* 2018, doi:10.1056/NEJMoa1716793.
- Kinali, M.; Arechavala-Gomez, V.; Feng, L. i wsp. Local Restoration of Dystrophin Expression with the Morpholino Oligomer AVI-4658 in Duchenne Muscular Dystrophy: A Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Proof-of-Concept Study. *Lancet Neurol* 2009, 8, 918–928, doi:10.1016/S1474-4422(09)70211-X.
- Aartsma-Rus, A.; Krieg, A.M. FDA Approves Eteplirsen for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsen Saga. *Nucleic Acid Ther* 2017, 27, 1–3, doi:10.1089/nat.2016.0657.
- Sarepta Therapeutics, Inc. An Open-Label Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Eteplirsen in Young Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 51 Skipping; clinicaltrials.gov
- Frank, D.E.; Schnell, F.J.; Akana, C. i wsp. Increased Dystrophin Production with Goldirsin in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology* 2020, 94, e2270–e2282, doi:10.1212/WNL.0000000000009233.
- Heo, Y.-A. Golodirsin: First Approval. *Drugs* 2020, 80, 329–333, doi:10.1007/s40265-020-01267-2.
- Sarepta Therapeutics, Inc. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy; clinicaltrials.gov
- Scott, L.J. Givosiran: First Approval. *Drugs* 2020, 80, 335–339, doi:10.1007/s40265-020-01269-0.
- Alynam Pharmaceuticals A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Clinical Activity of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients With Acute Intermittent Porphyria Who Have Completed a Previous Clinical Study With ALN-AS1; clinicaltrials.gov
- Kim, J.; Hu, C.; Achkar, C.M.E. i wsp. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *New England Journal of Medicine* 2019, doi:10.1056/NEJMoa1813279.

27. Paik, J.; Duggan, S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs* 2019, 79, 1349–1354, doi:10.1007/s40265-019-01168-z.
28. Dhillon, S. Viltolarsen: First Approval. *Drugs* 2020, 80, 1027–1031, doi:10.1007/s40265-020-01339-3.
29. NS Pharma, Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Viltolarsen in Ambulant Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD); clinicaltrials.gov
30. Lamb, Y.N. Inclisiran: First Approval. *Drugs* 2021, 81, 389–395, doi:10.1007/s40265-021-01473-6.
31. Tabrizi, S.J.; Leavitt, B.R.; Landwehrmeyer, G.B. i wsp. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med* 2019, 380, 2307–2316, doi:10.1056/NEJMoa1900907.
32. Hoffmann-La Roche A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intrathecally Administered RO7234292 (RG6042) in Patients With Manifest Huntington's Disease; clinicaltrials.gov
33. Miller, T.; Cudkovicz, M.; Shaw, P.J. i wsp. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020, 383, 109–119, doi:10.1056/NEJMoa2003715.
34. Biogen A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BII067 Administered to Adult Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis and Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation; clinicaltrials.gov
35. Pasi, K.J.; Lissitchkov, T.; Mamonov, V. i wsp. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with Investigational siRNA Therapeutic Fitusiran - Results of the Phase 1 Inhibitor Cohort. *J Thromb Haemost* 2021, doi:10.1111/jth.15270.
36. Beumer, W.; Swildens, J.; Leal, T. i wsp. Evaluation of Eluforsen, a Novel RNA Oligonucleotide for Restoration of CFTR Function in in Vitro and Murine Models of p.Phe508del Cystic Fibrosis. *PLOS ONE* 2019, 14, e0219182, doi:10.1371/journal.pone.0219182.
37. Drevinek, P.; Pressler, T.; Cipolli, M. i wsp. Antisense Oligonucleotide Eluforsen Is Safe and Improves Respiratory Symptoms in F508DEL Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020, 19, 99–107, doi:10.1016/j.jcf.2019.05.014.
38. Sermet-Gaudelus, I.; Clancy, J.P.; Nichols, D.P.; i wsp. Antisense Oligonucleotide Eluforsen Improves CFTR Function in F508del Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2019, 18, 536–542, doi:10.1016/j.jcf.2018.10.015.

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB.

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

dr. Anna Malik

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego

Farmakoterapia w okresie ciąży i w populacji pediatrycznej. Jak postępować, gdy tak wiele się dynamicznie zmienia

*Pharmacotherapy during pregnancy and in the pediatric population.
How to do, when so many dynamically changes*

dr hab. Jarosław Woron

¹Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

²Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Słowa kluczowe: farmakoterapia, ciąża, populacja pediatryczna, skuteczność, bezpieczeństwo

Streszczenie

W praktyce klinicznej coraz częściej spotykamy się z błędami jak i powikłaniami farmakoterapii, które związane są z nieznaną profilem farmakokinetycznym występującego w populacji pacjentek ciężarnych jak i w populacji pediatrycznej. Niestety nadal powszechne jest nieprawidłowe dawkowanie leków u kobiet ciężarnych, które w praktyce traktowane są tak samo jak pacjentki nie ciężarne, a to może prowadzić do błędów w farmakoterapii. W pracy omówiono zasady farmakoterapii w populacjach: kobiet ciężarnych oraz pediatrycznej.

Key words: farmakoterapia, ciąża, populacja pediatryczna, skuteczność, bezpieczeństwo

Summary

In clinical practice, we more and more often encounter errors and complications of pharmacotherapy which are related to the ignorance of the pharmacokinetic profile in the population of pregnant patients and in the pediatric population. Unfortunately, incorrect dosing of drugs in pregnant women is still common, and in practice they are treated in the same way as non-pregnant patients, and this may lead to errors in pharmacotherapy. The paper discusses the principles of pharmacotherapy in the populations of pregnant woman and children.

Wprowadzenie

W praktyce klinicznej coraz częściej spotykamy się z błędami jak i powikłaniami farmakoterapii, które związane są z nieznaną profilem farmakokinetycznym występującego w populacji pacjentek ciężarnych jak i w populacji pediatrycznej. Niestety nadal powszechne jest nieprawidłowe dawkowanie leków u kobiet ciężarnych, które w praktyce traktowane są tak samo jak pacjentki nie ciężarne, a to może prowadzić do błędów w farmakoterapii. Podobnie dzieci nierzadko klasyfikowane są jako miniatuarki osób dorosłych, pomimo faktu, że populacja pediatryczna i dorosła zasadniczo pomiędzy sobą się różnią.

Kobiety ciężarne, karmiące oraz pacjenci klasyfikowani do populacji pediatrycznej należą do grup pacjentów o zmiennej farmakokinetyce. Powoduje to konieczność posiadania praktycznej wiedzy w zakresie znajomości zasad prowadzenia farmakoterapii w tych grupach pacjentów. Obserwując praktykę polskiej farmakoterapii szczególnie często błędy zdarzają się w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych jak i analgetyków [1,2,3].

Farmakoterapia w okresie ciąży

Warto przypomnieć, że ekspozycja płodu na lek zwiększa ryzyko działania toksycznego czy teratogennego, które jest odpowiedzialne za wady wrodzone. Podczas farmakoterapii kobiety w ciąży należy pamiętać o możliwości, a nawet konieczności zamiany stosowanego dotychczas leku na lek bezpieczniejszy, w celu redukcji ryzyka dla płodu, jeżeli oczywiście jest to możliwe. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kobiety w ciąży są zależne od wielu czynników, do których można zaliczyć zmianę czynności narządów w różnych okresach ciąży, przechodzenie leków przez łożysko, niedojrzałość narządów metabolizujących i wydalających leki u płodu. Zmiany w farmakokinetyce leków u kobiet ciężarnych obejmują etapy: wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji [1,2,3,4].

Wchłanianie leków z przewodu pokarmowego

Wchłanianie leków u kobiet w ciąży jest zmienione przez: zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego, które opóźnia czas opróżniania się żołądka i jelit o ok. 30-50%; przedłużone przebywanie w prze-

wodzie pokarmowym leków, które ulegają efektowi pierwszego przejścia w jelicie, może zmniejszać ich dostępność biologiczną, a więc ułamek dawki leku wchłoniętego do krążenia ogólnego.

Upośledzenie motoryki przewodu pokarmowego wiąże się z wysokimi stężeniami progesteronu we krwi matki, szczególnie w III trymestrze ciąży. Nie będzie to może miało większego znaczenia w przypadku leków podawanych wielokrotnie, ale może istotnie zmienić wchłanianie leków podawanych jednorazowo, np. przeciwbólowych (paracetamol) i przeciwwymiotnych. Redukcja sekrecji kwaśnego soku żołądkowego i wzrost pH w żołądku także nie pozostaje bez wpływu zarówno na procesy uwalniania jak i wchłaniania różnych leków z przewodu pokarmowego. Zmiany te wpływają na zwiększenie stopnia jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, co ogranicza ich wchłanianie. Nie bez znaczenia jest w tym okresie występowanie nudności i wymiotów.

Dystrybucja leków

Dystrybucja leków jest uzależniona od następujących zmian w składzie ciała kobiety ciężarnej:

- przyrost objętości krwi (35-40%) i osocza (40-50%). Zwiększenie objętości płynów organizmu (nawet do 8L) przyczynia się do hemodilucji i wpływa na wzrost objętości dystrybucji (V_d), szczególnie leków hydrofilnych i prowadzi do zmniejszenia ich stężenia. W praktyce wymaga to *zwiększenia dawki leków hydrofilnych np. antybiotyków beta-laktamowych*. Warto aby pamiętać, że szczególnie po 27 tygodniu ciąży brak zwiększenia dawek leków hydrofilnych, w tym w szczególności antybiotyków może doprowadzić nie tylko do braku skuteczności terapeutycznej, ale równocześnie może być przyczyną presji selekcyjnej w kierunku narastania oporności bakterii na antybiotyki.
- zmniejszenie stężenia albumin (ok. 20%) i wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego; jednak, jak wynika z pragmatyki farmakoterapii, zmiana ta ma małe znaczenie praktyczne
- przyrost tkanki tłuszczowej zwiększa objętość dystrybucji leków o właściwościach lipofilnych;
- nasilenie procesów lipolizy i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych, które wypierają leki z połączeń z białkami, zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego.

Ad 3. Metabolizm leków

Metabolizm leków w okresie ciąży może ulec zmianie na skutek:

- indukcji izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 wywołanej progesteronem i estrogenami,
- inhibicji izoenzymu CYP1A2 wywołanej progesteronem i estrogenami,
- zaburzeń procesów detoksykacyjnych II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym.

W praktyce oznacza to konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na stosowane leki w aspekcie ich metabolizmu jak i wpływu stosowanych leków na izoenzymy cytochromu P450, gdyż brak tej refleksji w praktycznym aspekcie może oznaczać występowanie działań niepożądanych, jakie mogą wystąpić u pacjentki ciężarnej. Warto zwrócić uwagę, że działania niepożądane mogą mieć różnorodny obraz kliniczny oraz natężenie, co w konsekwencji może mieć istotne znaczenie na przebieg ciąży.

Eliminacja leków

Eliminacja leków u kobiety ciężarnej także ulega zmianie. Nerkowy przepływ osocza zwiększa się o 60-80% podczas I i II trymestru ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze), co przekłada się na większe przesączanie kłębuszkowe o 40-65% i sprawniejsze nerkowe wydalanie leków eliminowanych tą drogą. Wielokierunkowe zmiany w organizmie kobiety ciężarnej utrudniają uproszczenie interpretacji losów leków w ustroju i stworzenie prostych reguł pozwalających przewidywać np. stężenie leku. I znowu trzeba w tym miejscu przypomnieć, że w przypadku stosowania antybiotyków beta-laktamowych, których efekt bakteriobójczy jest czasozależny ($T > MIC$), u ciężarnych, szczególnie w III trymestrze nie tylko musimy zwiększać dawkę beta-laktamów, ale także musimy zawęzić przedział dawkowania, co wynika wprost z przyspieszenia eliminacji antybiotyków w tym okresie.

Bezpieczeństwo terapii w okresie ciąży jest determinowane czasem trwania leczenia, jak również okresem rozwoju płodu. W okresie embriogenezy, który trwa ok. 3 miesiące, *najbardziej krytyczny okres stosowania leków przypada na 14-56 dzień ciąży*, okres organogenezy. Wówczas jest największa wrażliwość embriona na działanie teratogenne. Okres płodowy trwa aż do zakończenia ciąży. W tym czasie istnieje mniejsza możliwość powstania wad rozwojowych, ale istnieje ryzyko uszkodzeń narządów płodu [1,3,4,5,6,7].

Zmiany farmakokinetyki leków w populacji pediatrycznej, a bezpieczeństwo farmakoterapii

W populacji pediatrycznej musimy liczyć się z dynamicznymi zmianami w zakresie losów leków w ustroju. Znajomość procesów, jakim podlega lek, zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oraz umożliwia jego indywidualizację. Jest to szczególnie ważne w pediatrii ze względu na odmienność procesów farmakokinetycznych u dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych. Wraz z rozwojem organizmu dziecka następują dynamiczne zmiany procesów wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leków, tj. czynników determinujących farmakokinetyczną charakterystykę leków.

Z odmiennością procesów farmakokinetycznych w poszczególnych grupach wiekowych wiąże się konieczność modyfikacji dawkowania leków. Zmiany farmakokinetyki wraz z wiekiem związane są z różną szybkością czynnościowego dojrzewania narządów wpływających na losy leków w organizmie, tj. związanych z procesami wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji.

W przypadku najmłodszych dzieci nie jest możliwa prosta ekstrapolacja wyników badań uzyskanych w badaniach populacji dorosłych. Dotyczy to szczególnie dzieci do 8 roku życia. Starsze dzieci i młodzież nie wykazują istotnych odmienności funkcjonowania organizmu w porównaniu do młodych dorosłych, z wyjątkiem pacjentów ze znacznymi, zależnymi od wieku, różnicami w biodostępności leków. Dlatego konieczne są dalsze badania dotyczące czynników rozwoju ontogenetycznego, mogących wpływać na działanie leków, np. na aktywność wątrobowych i pozawątrobowych enzymów metabolizujących leki, ekspresję transporterów leków lub też struktury determinujące mechanizm działania leku.

Zmieniający się w miarę dojrzewania organizm wpływa na farmakokinetykę leku, a tym samym na parametry farmakokinetyczne opisujące losy leków. Na procesy fizjologiczne związane z dojrzewaniem organizmu mogą nakładać się zaburzenia towarzyszące procesom patologicznym związanym np. z niewydolnością nerek lub wątroby, zaburzeniami wchłaniania, odwodnieniem organizmu, które również należy uwzględnić przy ustalaniu dawkowania.

Jak już wspomniano, dane dotyczące farmakokinetyki leków u dzieci są stosunkowo ograniczone w porównaniu z odnoszonymi się do populacji dorosłych, jednak można opisać odmienności farmakokinetyczne charakterystyczne dla poszczególnych okresów życia dziecka [1,7,8,9].

Wchłanianie leków z przewodu pokarmowego i tkanki mięśniowej

Wchłanianie z przewodu pokarmowego i biodostępność leków grup wiekowych u dzieci zależą od wielu czynników, takich jak pH soku żołądkowego, szybkości opróżniania żołądka i perystaltyki jelit, aktywności enzymatycznej, głównie w wątrobie, ale również w ścianie przewodu pokarmowego i nerkach, przepuszczalności błony śluzowej, flory bakteryjnej, a także zdolności do wytwarzania żółci.

Wiele z tych czynników znacząco się zmienia w pierwszych 2 latach życia, natomiast mniej wiadomo na temat procesów występujących między 2 i 18 rokiem życia. U młodszych dzieci stwierdza się wyższe pH w żołądku oraz bardziej nasiloną perystaltykę jelit. Wyższe pH w żołądku upośledza wchłanianie słabych kwasów, natomiast leki będące słabymi zasadami są wchłaniane w znacznie większym stopniu, do czego przyczynia się również przyspieszona motoryka przewodu pokarmowego. *W przypadku, gdy stosujemy leki przeciwwgorączkowe z grupy NLPZ, czy antybiotyki warto wybierać postacie płynne tych leków.* Postacie płynne podlegają procesom uwalniania, następuje od razu wchłanianie leku, co zmniejsza ryzyko utraty dawki na tym etapie.

Rolę nie do pominięcia odgrywa zmieniająca się flora bakteryjna przewodu pokarmowego.

Wchłanianie leków podanych domięśniowo jest również zmienne w stosunku do populacji dorosłych ze względu na mniejszy przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe oraz nie w pełni wykształconą zdolność ich kurczenia, odpowiadającą za stopień dyspersji podanego domięśniowo leku, stąd też wolniejsze wchłanianie, np. gentamycyny, a zatem należy unikać stosowania aminoglikozydów tą drogą z uwagą na fakt, że są to antybiotyki typowo stężeniezależne (C_{max}/MIC), a opisane powyżej zmiany mogą niekorzystnie wpływać na ich efekt bakterioójczy. Wpływ powyższych czynników może być zmniejszony także z powodu występowania względnie większej gęstości sieci naczyń włosowatych w mięśniach noworodków w porównaniu do dzieci starszych.

Należy również zwrócić uwagę na większe przezskórne wchłanianie leków u wcześniaków, noworodków i młodszych dzieci. Może ono być spowodowane m.in. cieńszą warstwą rogową naskórka, większą zawartością wody oraz wzmożonym przepływem krwi w skórze. Ponadto u noworodków i młodszych dzieci większy jest – w porównaniu z dorosłymi – stosunek całkowitej powierzchni skóry do masy ciała. Na przykładzie glikokortykosteroidów, środków de-

zynfekujących i leków przeciwhistaminowych wykazano, że u noworodków i niemowląt ilość wchłanianego przezskórnie leku jest większa niż u dorosłych, co może prowadzić do wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Miejscowe podawanie przez 2 tygodnie glikokortykosteroidów w pieluszkowym zapaleniu skóry może powodować zaburzenia regulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz wpływać na masę ciała i zaburzenia wzrostu (jatrogenny zespół Cushinga).

Dystrybucja

W procesie dojrzewania organizmu zmieniają się dwa czynniki warunkujące dystrybucję leków: zarówno *zawartość i rozmieszczenie wody, jak i tkanki tłuszczowej* w organizmie oraz *skład białek osocza*, zmieniający się w stanach patologicznych (dotyczy to zwłaszcza albumin).

Całkowita zawartość wody w organizmie (podana jako odsetek wartości obserwowanych u dorosłych) maleje stopniowo z ok. 75% u noworodków donoszonych do 55% u 12-latków. Powoduje to zwiększenie objętości dystrybucji leków hydrofilnych, np. antybiotyków beta-laktamowych, aminoglikozydowych, u dzieci w porównaniu do dorosłych (ok. 35% całkowitej masy ciała u dzieci w porównaniu do 20-30% u dorosłych). Powoduje to fakt, że nie można wprost przeliczać dawek leków hydrofilnych z populacji pacjentów dorosłych na populację pediatryczną. Podobnie zawartość tkanki tłuszczowej zwiększa się między 5 i 10 rokiem życia, a następnie maleje u chłopców do 17 roku życia. U dziewczynek obserwuje się znaczny wzrost zawartości tkanki tłuszczowej w okresie dojrzewania; kobiety charakteryzują się dwukrotnie większą procentową zawartością tkanki tłuszczowej. Wraz ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej zwiększa się też objętość dystrybucji leków lipofilnych, np. benzodiazepin, makrolidów.

Stężenie białek osocza nie podlega dużym zmianom między 2 i 18 rokiem życia, jednak stany patologiczne, takie jak np. niewydolność wątroby, nerek, zespoły złego wchłaniania mają istotny wpływ na skład białek osocza. Niedobór, zwłaszcza albumin, zwiększa wolną frakcję leków silnie wiążących się z albuminami, a tym samym może nasilać ich działanie.

Metabolizm

Metabolizm leków odgrywa ważną rolę w procesach detoksykacji, czasem jest także niezbędny do aktywacji proleków. W większości przypadków pro-

wadzi do przekształcenia trudno usuwalnych z organizmu związków lipofilnych w pochodne hydrofilne, eliminowane następnie przez nerki. Obejmuje zazwyczaj dwa etapy reakcji, tj.: reakcje I fazy (np. utlenianie, redukcja, hydroliza) oraz reakcje II fazy (sprzęganie z kwasem siarkowym, glukuronowym, glicyną).

Aktywność enzymów katalizujących reakcje I i II fazy zmienia się wraz z wiekiem. U noworodków i niemowląt wiele enzymów nie osiąga jeszcze swojej docelowej aktywności, która rozwija się stopniowo. Ten proces jest najbardziej dynamiczny w pierwszych miesiącach życia.

Odmienne profile metaboliczne może warunkować zmienną odpowiedź na podawane leki, np. u noworodków i niemowląt klirens metaboliczny leku może różnić się 2- lub 3-krotnie. Zmiany rozwojowe dotyczące aktywności enzymatycznej są szczególnie charakterystyczne dla enzymów katalizujących reakcje I fazy (głównie uczestniczących w reakcjach utleniania) oraz II fazy (reakcje sprzęgania). Aktywność metaboliczna izoenzymów cytochromu P450 jest u noworodków o ok. 30% mniejsza niż u dorosłych i zwiększa się bardzo szybko w wieku od 6 miesięcy do 3 roku życia, osiągając pełną zdolność funkcjonalną w okresie dojrzewania. Proces glukuronidacji leków u dzieci staje się w pełni wydajny dopiero w wieku 3-4 lat, stąd też upośledzona eliminacja np. paracetamolu, morfiny u niemowląt i młodszych dzieci. Z kolei wydajność reakcji sprzęgania z kwasem siarkowym jest znacznie większa u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci w porównaniu z dorosłymi. Jest to m.in. przyczyną częściowego sprzęgania paracetamolu z kwasem siarkowym, reakcji nie występującej u dorosłych.

Z kolei reakcje metylacji są przykładem reakcji II fazy, które są aktywne u noworodków i niemowląt, a praktycznie nie zachodzą u dorosłych. Reakcje metylacji są np. odpowiedzialne za przekształcenie teofiliny do kofeiny u noworodków.

Oprócz odmiennego tempa dojrzewania układów enzymatycznych znaczny wpływ na farmakokinetykę leków mogą mieć czynniki genetyczne (polimorfizm) warunkujące szybkość metabolizmu leków. Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście polimorficznych enzymów metabolizujących leki. Do najlepiej poznanych należą izoenzymy cytochromu P450 (CYP450) odpowiedzialne za reakcje utleniania leków, enzym katalizujący reakcję acetylacji – N-acetylotransferaza (NAT2), enzymy odpowiedzialne za reakcje S-, N-, O-metylacji, tzw. metylotransferazy. Wśród tych ostatnich największe znaczenie kliniczne ma metylotransferaza tiopuryny (TPMT) uczestnicząca w me-

tabolizmie azatiopryny, 6-merkaptopuryny i 6-tioguaniny. Zmniejszona aktywność TPMT, uwarunkowana występowaniem alleli wariantowych genu, powoduje u osób leczonych jednym z wyżej wymienionych leków nagromadzenie toksycznych metabolitów tiopuryn, co prowadzi m.in. do mielosupresji. Warto pamiętać, że *dzieciom do 12 roku życia nie wolno podawać kodeiny*, która jest przekształcana przez CYP2D6 do morfino-glukuronidów. W tej populacji obserwujemy zjawisko „wybuchu morfinowego”, co w połączeniu z niedojrzałością funkcjonalną bariery krew-mózg może prowadzić do depresji ośrodka oddechowego.

Eliminacja

Czynność filtracyjna nerek zwiększa się stopniowo podczas pierwszego roku życia, z 2-4 do 8-20 ml/min w pierwszym tygodniu życia, osiągając w wieku 12 miesięcy wartości występujące u dorosłych skorygowane do wielkości ciała, tj. 120 ml/min, i pozostaje na stałym poziomie u dzieci oraz w okresie dojrzewania. U dzieci w wieku powyżej pierwszego roku życia nie występują już zatem związane z wiekiem zmiany klirensu nerkowego. U niemowląt obserwuje się również dojrzewanie układów transportowych w cewkach nerkowych, które pod koniec pierwszego roku życia uzyskują wydajność obserwowaną u dorosłych.

Ze względu na nierównomierną szybkość dojrzewania procesów filtracji i transportu cewkowego u dzieci w pierwszym roku życia występują zaburzenia równowagi kłębuszkowo-kanalikowej. W tym okresie obserwuje się m.in. mniejsze wchłanianie zwrotne glukozy, wodorowęglanów i aminokwasów. Ze względu na mniejszy nerkowy przepływ krwi, u noworodka – 12 ml/min, u dorosłego – 140 ml/min, a tym samym mniejszą filtrację kłębuszkową w pierwszych tygodniach życia, eliminacja takich leków, jak antybiotyki aminoglikozydowe jest w tym okresie rozwoju także mniejsza. Należy też zwrócić uwagę na istotne różnice międzypersoniczne dotyczące czynności nerek oraz możliwość uszkodzenia nerek przez leki, co prowadzi do upośledzenia nerkowej eliminacji leków, a te zmiany należy uwzględnić w strategii dawkowania [1,3,7,8,9,11,12].

Jak dawkować leki u dzieci

Ze względu na zmiany czynnościowe narządów oraz ich wzajemne zależności występujące na poszczególnych etapach rozwoju istnieją trudności dotyczące prawidłowego ustalenia odpowiedniego

schematu dawkowania. Opracowano szereg zaleceń dotyczących doboru właściwego dawkowania w poszczególnych grupach wiekowych, które uwzględniają znane i uwarunkowane rozwojem organizmu zmiany wpływające na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków. Niestety, nie udało się dotąd zdefiniować wszystkich czynników oraz ich dynamicznych zmian mogących wpływać na końcowe rezultaty działania leków. Stąd też nie jest łatwym zadaniem opracowanie prostych wzorów dawkowania leków, szczególnie u dzieci poniżej 8 roku życia.

Starsze dzieci i młodzież nie wykazują tak istotnych odmienności funkcjonowania organizmu w porównaniu do młodych dorosłych, u których w znacznie większym stopniu udało się zdefiniować czynniki determinujące odpowiedź na podawane leki. Najprostsze i najczęściej stosowane, ale nie zawsze odpowiednie, metody doboru dawkowania u dzieci opierają się na dostosowaniu wielkości dawki leku do masy lub powierzchni ciała. Przyjęcie powyższych założeń jako podstawy ustalania dawkowania opiera się jednak na założeniu liniowej zależności między masą i powierzchnią ciała u noworodków, dzieci, młodzieży i dorosłych.

Jak opisano przedstawiono powyżej, *wzrastanie i dojrzewanie nie są procesami zachodzącymi liniowo*, stwierdza się bowiem zależne od wieku zmiany jakościowe składu ciała oraz czynnościowe narządów, dynamiczne zwłaszcza w pierwszej dekadzie życia.

Ustalanie dawkowania na podstawie masy ciała jest szczególnie nieodpowiednie u małych dzieci ze względu na niedoszacowanie wielkości klirensu nerkowego (ustalenie klirensu na podstawie masy ciała u dzieci ważących <47 kg prowadzi do jego zaniżenia o ok. 10%). Błąd ten jest jeszcze większy u noworodków o masie ciała 3-4 kg, u których niedoszacowanie klirensu wynosi ok. 50%. Nieuwzględnienie większego klirensu nerkowego u dzieci przy ustalaniu dawkowania może przyczynić się do nieskuteczności leczenia, związanej z osiągnięciem mniejszych stężeń leków na skutek ich szybszej eliminacji.

Również zastosowanie wartości powierzchni ciała do obliczenia wielkości dawki jest obarczone pewnym błędem. Określenie powierzchni ciała wymaga bowiem pomiaru wzrostu i masy ciała, a następnie zastosowania odpowiednich nomogramów. Zastosowanie najczęściej używanego wzoru (tzw. wzór Du Bois) prowadzi do niewłaściwego oszacowania klirensu. Przyjęcie powierzchni 1,9 m² jako standardowej prowadzi do właściwego obliczenia klirensu jedynie dla dzieci o masie ciała większej niż 7 kg. Jeżeli nato-

miast za standardową powierzchnię przyjmiemy się 1,73 m², to powyższy wzór prowadzi zazwyczaj do przeszacowania wartości klirensu o ok. 10%. Powyższe niedoskonałości, o czym wspomniano powyżej, są związane z nierównomiernym rozwojem narządów, m.in. skóry, jelit, wątroby, pęcherzyków płucnych, błony filtracyjnej.

Obie metody obliczania dawki są stosowane powszechnie w codziennej praktyce klinicznej. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ich ograniczeń, szczególnie u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci, ze względu na dynamiczny i nierównomierny rozwój poszczególnych narządów (np. u 6-miesięcznego niemowlęcia zastosowanie powierzchni ciała do obliczenia dawki powoduje jej przeszacowanie o ok. 22%, natomiast użycie masy ciała jako podstawy obliczeń prowadzi do jej niedoszacowania o 57%). Jest to szczególnie ważne w przypadku leków o wąskim współczynniku terapeutycznym (np. antybiotyki aminoglikozydowe, wankomycyna, kwas walproinowy). W ustalaniu dawkowania można również skorzystać ze wzorów uwzględniających dawki stosowane u dorosłych:

- równanie Younga (dla dzieci powyżej 2 roku życia): dawka u dzieci = wiek (lata)/wiek (lata) + 12 × dawka dla dorosłych;
- równanie Clarka: dawka u dzieci = masa ciała (funt)/150 funtów × dawka dla dorosłych;
- równanie oparte na zmodyfikowanej masie ciała: dawka u dzieci = masa ciała (kg)/50 kg × dawka dla dorosłych;
- równanie Frieda (dla dzieci poniżej 2 roku życia):

dawka u dzieci = wiek (miesiące)/150 × dawka dla dorosłych;

- równanie oparte na wielkości powierzchni ciała: dawka u dzieci = powierzchnia ciała (m²)/1,73 m² × dawka dla dorosłych.

Powyższe wzory nie uwzględniają zmian rozwojowych wpływających na farmakokinetykę i efekty farmakodynamiczne leków [1,9,10,11,12].

Piśmiennictwo:

1. Woron J. Leczenie farmakologiczne w ciąży i po porodzie. Bezpieczeństwo matki i dziecka. w red. Andres J, Kobylarz K, Zajac K. Matka i dziecko odrębności odpowiedzi ustrojowej, CEEA, Kraków 2021
2. Al-Zidan RN. Drugs in Pregnancy, CRC Press, Burlington, Canada 2021
3. Kmiecik-Kołodziej K, Tomala J. Farmakoterapia w okresie ciąży. Warszawa: PZWL;1998.
4. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. Clin Pharmacol Ther 2008 Jan; 83(1):184-7. Epub 2007 Sep 19.
5. Thürmann PA, Steiöf A. Drug treatment in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther 2001 May; 39(5): 185-91.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
7. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, McPhillips H, Raebel MA, Roblin D, Smith DH, Yood MU, Morse AN, Platt R. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug; 191(2): 398-407.
8. <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>
9. <http://www.motherisk.org/prof/drugs.jsp>
10. <http://www.obfocus.com/resources/medications.htm>
11. http://otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp
12. <http://www.reprotox.org/>

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB.

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

*dr hab. Jarosław Woron
UJ CM Kraków*

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądaných Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 2021 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 2020 to June 2021, 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 2021 r.

Produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną żywy, atenuowany wirus ospy wietrznej (szczep OKA): Varilrix

Varilrix to wirusowa szczepionka żywa, zawierająca jako składnik czynny atenuowany wirus ospy wietrznej i półpaśca szczepu Oka. Jest to szczepionka zalecana do czynnego uodpornienia przeciw ospie wietrznej osób zdrowych.

Szczepionka Varilrix została dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej, Islandii, Norwegii i Zjednoczonym Królestwie (UK(NI)) w ramach procedur krajowych. Doprowadziło to do wystąpienia rozbieżności między państwami członkowskimi co do sposobu jej stosowania, o czym świadczą rozbieżności w drukach informacyjnych.

W związku z różnicami w wersjach krajowych druków informacyjnych, podmiot odpowiedzialny, firma GlaxoSmithKline Biologicals, złożył do Europejskiej Agencji Leków wniosek dotyczący harmonizacji pozwoleń na dopuszczenie do obrotu szczepionki Varilrix w UE, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE. Po przeprowadzeniu oceny przedstawionych danych

i dowodów Komitet CHMP stwierdził, że konieczna jest harmonizacja druków informacyjnych. Zmiany obejmują następujące punkty ChPL: 4.1 (Wskazania do stosowania), 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.3 (Przeciwwskazania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji), 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację), 4.7 (Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn), 4.8 (Działania niepożądane) i 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne). Stosowne aktualizacje zamieszczono także w ulotce dla pacjenta.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku szczepionki Varilrix pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do druków informacyjnych.

Decyzja Komisji Europejskiej, ważna w całej UE, została wydana w dniu 21 kwietnia 2021 r.

Roztwory zawierające ifosfamid

W związku z danymi z badań epidemiologicznych, sugerujących zwiększone ryzyko encefalopatii indukowanej ifosfamidem w przypadku stosowania ifosfamidu w postaci roztworów i koncentratów w porównaniu z ifosfamidem w postaci proszku do

sporządzania roztworu, 28 lutego 2020 r. właściwy organ we Francji (ANSM) wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwrócił się do PRAC o ocenę stosunku korzyści do ryzyka w przypadku roztworów zawierających ifosfamid.

Zakres procedury jest ograniczony do roztworów i koncentratów do sporządzania roztworów, zwanych dalej łącznie roztworami.

Ifosfamid to lek cytostatyczny z grupy związków alkilujących. Jest on prolekiem, który przekształca się w aktywny metabolit w wątrobie z udziałem enzymów mikrosomalnych. Produkty zawierające ifosfamid są wskazane do stosowania w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi środkami w leczeniu różnorodnych nowotworów u pacjentów dorosłych i dzieci.

Na terenie Unii Europejskiej dopuszczone do obrotu produkty mają postać proszku do rekonstrukcji oraz roztworu lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Postacie użytkowe roztworu dopuszczone są wyłącznie w Niemczech i we Francji.

Encefalopatia to znane działanie niepożądane ifosfamidu, zgodnie z literaturą występujące z częstością 10-30%.

Na podstawie danych przedstawionych na piśmie i w ramach ustnych wyjaśnień przez podmioty odpowiedzialne w sprawie ryzyka związanego ze zwiększonym ryzykiem encefalopatii indukowanej ifosfamidem w przypadku stosowania roztworów ifosfamidu, a także danych dostępnych w bazie EudraVigilance, w literaturze i pochodzących z badań na ten temat prowadzonych we Francji, Komitet PRAC uznał, że takiego zwiększonego ryzyka nie można ani potwierdzić ani wykluczyć. Choć niektóre badania sugerują występowanie podwyższonego ryzyka

encefalopatii u pacjentów leczonych roztworami zawierającymi ifosfamid, w porównaniu z postaciami użytkowymi proszku, to ograniczenia danych nie pozwalają wykluczyć innych możliwych przyczyn takich wyników.

Komitet PRAC uznał, że w celu właściwej minimalizacji znanego ryzyka powstania encefalopatii indukowanej ifosfamidem należy zmienić ostrzeżenia w drukach informacyjnych tych produktów, tak by uwzględniały najnowsze dostępne informacje na temat toksycznego oddziaływania substancji czynnej na ośrodkowy układ nerwowy, powiązanych czynników ryzyka, objawów, które należy obserwować, i możliwych sposobów leczenia, a także konieczności ścisłej obserwacji pacjentów.

Ponadto, ponieważ w badaniach najgorszego przypadku zarejestrowano wyniki poza specyfikacją, Komitet PRAC zalecił przeprowadzenie przez podmioty odpowiedzialne badań stabilności podczas użytkowania i przedstawienie ich wyników w ustalonym terminie właściwym organom krajowym do oceny. Jest to warunek utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W opinii Komitetu PRAC stosunek korzyści do ryzyka w przypadku roztworów zawierających ifosfamid, przy spełnieniu ustalonego warunku dotyczącego pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wprowadzeniu ustalonych zmian w drukach informacyjnych, pozostaje dodatni.

Grupa Koordynacyjna CMDh po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC zgodziła się z jego ogólnymi wnioskami i uzasadnieniem zalecenia.

Opinia CMDh została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 21 czerwca 2021 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

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

Abemacyklid	Anagrelid	Aztreonam (roztwór do nebulizacji)
Acytretyna	Andeksanet alfa	Bedakilina
Adapalen + nadtlenek benzoilu	Arsenu trójtlenek	Beksaroten
Afatynib	Atorwastatyna + peryndopryl	Benralizumab
Aksykabtagen cyloleucel	Autologiczna frakcja komórkowa zawierająca komórki CD34+ transdukowane	Beraktant
Alergeny dla celów leczniczych: ambrozja bylicolistna (<i>Ambrosia Artemisiifolia</i>), (podanie podjęzykowe)	wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA	Bezlotoksumab
Alpelisyb		Bisoprolol
Amlodypina + atorwastatyna + peryndopryl		Bisoprolol + peryndopryl
	Awatrombopag	Biwalirudyna
	Awelumab	Bosentan
		Brolucizumab

Bromazepam
 Bromek aklidyny + fumaran formoterolu
 Bromek glikopironium (wskazanie w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku), (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Bromek glikopironiowy + formoterol
 Buprenorfina (implant)
 Cefiderokol
 Ceftaroliny fosamil
 Cemiplimab
 Cetuksymab
 Chlorek Rubidu ⁸²Rb
 Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy
 Cyklosporyna (do stosowania miejscowego)
 Dakomitynib
 Dalbawancyna
 Dalteparyna
 Damoktokog alfa pegol
 Dapagliflozyna
 Daratumumab
 Darbepoetyna alfa
 Darunawir + kobicystat + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru
 Darwadstrocel
 Defibrotyd
 Deksamfetamina
 Deksibuprofen
 Delamanid
 Denosumab
 Desfluran
 Dezogestrel + etynyloestradol
 Diboterminalfa
 Dinutuksymab beta
 Dolutegrawir + ryłpiwiryna
 Dorawiryna
 Dorawiryna + lamiwudyna + dizoproksyl tenofowiru
 Dupilumab
 Durwalumab
 Edoksaban
 Eluksadolina
 Emicizumab
 Empagliflozyna + linagliptyna
 Epinefryna + lidokaina
 Erenumab

Esketamina (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Etelkalcetyd
 Etifoksyna
 Etrawiryna
 Feksynidazol
 Fosamprenawir
 Fremanezumab
 Gilterytynib
 Glasdegib
 Granisetron (plastry transdermalne)
 Heksoprenalina
 Hydroksymaślan sodu (podanie doustne)
 Ibalizumab
 Idarucyzumab
 Idebenaon
 Idebenaon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych w procedurach narodowych)
 Iksazomib
 Iloprost (roztwór do nebulizacji)
 Indakaterol + bromek glikopironiowy
 Insulina aspart
 Insulina degludec, insulina degludec + insulina aspart
 Insulina glargine + liksysenatyd
 Insulina ludzka (dootrzewnowa droga podania)
 Insulina ludzka, insulina ludzka + insulina izofanowa (produkty do podania podskórnego i dożylnego)
 Irynotekan (postacie liposomalne)
 Izawukonazol
 Kaplacyzumab
 Kariprazyna
 Ketokonazol (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
 Ketotifen (doustne postacie farmaceutyczne)
 Klewidypina
 Kobicystat + elwitegrawir + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru
 Konestat alfa
 Kwas chenodeoksycholowy (wskazanie w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, ksantomatoza mózgowo-ścięgnista), (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)

Kwas cholowy (wskazanie w leczeniu wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3β-hydroksy-Δ5-C27-steroidowej lub 5β-reduktazy-Δ4-3-oksosteroidowej)
 Kwas zoledronowy (wskazanie w leczeniu nowotworów oraz w zapobieganiu powikłaniom kostnym – złamaniami)
 Laktitol
 Larotrektytib
 Leflunomid
 Letermowir
 Lidokaina
 Linaklotyd
 Lizynopryl, lizynopryl + hydrochlorotiazyd
 Lorlatynib
 Ludzki czynnik von Willebranda
 Lurazydon
 Lusutrombopag
 Macitentan
 Medoksomil azylsartanu
 Mekasermina
 Melatonina
 Mepolizumab
 Merkaptamina (wskazanie w leczeniu cystynozy nefropatycznej)
 Meropenem + waborbaktam
 Metacetyna znakowana izotopem węgla C13
 Metronidazol + neomycyna + nystatyna
 Minoksydyl (z wyłączeniem preparatów do stosowania miejscowego)
 Minoksydyl (preparaty do stosowania miejscowego)
 Modafinil
 Mogamulizumab
 Moroktokog alfa
 Mykafungina
 Naldemedyna
 Naloksegol
 Necytumumab
 Nelarabina
 Netupitant + palonosetron
 Nifedypina
 Obinutuzumab

Okskarbazepina	Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego	Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
Onasemnogen abeparwówek	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)
Opium	<i>Dermatophagoides farinae</i>	Talazoparyb
Ozanimod	(podanie na śluzówkę jamy ustnej), (dla produktów rejestrowanych w procedurach MRP/DCP)	Talimogen laherparepwek
Padeliporfin	Styrypentol	Tazonermina
Parathormon	Suksametonium	Teduglutyd
Pasyreotyd	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta acelularna), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) i przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b skoniugowana (adsorbowana)	Tenofowiru alafenamid
Patiromer	Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola	Teryzyd
Pazopanib	Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola-Zaire (rekombinowany wirus pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej, żywa)	Tetrabenazyjna
Pefloksacyna	Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)	Tobramycyna (system nebulizacyjny), (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Permetryna	Szczepionka przeciw grypie (H5N1), cały wirion wirusa grypy, namnażany na komórkach Vero, inaktywowany, zawierająca antygen szczepu pandemicznego	Tofacytynib
Pitolisant	Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem), szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej (H5N1) (antygen powierzchniowy, inaktywowany z adiuwantem)	Toremifen
Podofilotoksyna		Trabektedyna
Poraktant alfa		Triamcynolon (dotyczy tabletek i postaci do wstrzykiwań)
Prasteron (stosowanie douchwowe, globulka)		Trientyny tetrachlorowodorek
Prulifloksacyna		Turoktokog alfa
Ranibizumab		Tyldrakizumab
Rurioktokog alfa pegol		Welmanaza alfa
Ryzankizumab		Westronidaza alfa
Salmeterol		Węglan wapnia + famotydyna + wodorotlenek magnezu
Sebelipaza alfa		Wigabatryna
Siponimod		Wolanesorsen
Solriamfetol		
Sotagliflozyna		
Sól srebrowa sulfadiazyny		

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 2021 r.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Komitet PRAC stwierdził, iż korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne,

przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże **konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian** w sposobie stosowania leku (zwykle chodzi o ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Alemtuzumab (PSUSA/00010055/202009)
Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lemtrada** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alemtuzumab, wskazanego w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u pacjentów dorosłych z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego

(ang. *relapsing remitting multiple sclerosis - RRMS*).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura – TTP*), a także punktu 4.8 ChPL w celu dodania TTP jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu modyfikacji informacji na temat zapalenia płuc.

Buprenorfina (produkty lecznicze z wyjątkiem implantów), (PSUSA/00000459/202007), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Buvidal zawierającego jako substancję czynną buprenorfinę i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych, z wyjątkiem implantów, zawierających jako substancję czynną buprenorfinę i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są w leczeniu uzależnienia od opioidów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat centralnego bezdechu sennego. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL produktów leczniczych w postaci transdermalnych systemów terapeutycznych w celu dodania kontaktowego zapalenia skóry i przebarwienia skóry w miejscu podania jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Dulaglutyd (PSUSA/00010311/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Trulicity dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dulaglutyd, wskazanego w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu aktualizacji sformułowań dotyczących zapalenia trzustki i ostrego zapalenia trzustki tak, by odzwierciedlały one aktualny stan wiedzy.

Emtrycytabina + ryłpiwiryna + tenofowir dizoproksylu (PSUSA/00009142/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Eviplera dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne emtrycytabinę, ryłpiwirynę i tenofowir dizoproksylu, wskazanego do

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

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu podkreślenia istotności informacji dotyczących wpływu na kości.

Enzalutamid (PSUSA/00010095/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Xtandi dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną enzalutamid, wskazanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer - mHSPC*) oraz w leczeniu różnego rodzaju raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka opornego na kastrację (ang. *castrationresistant prostate cancer - CRPC*).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania dysgeuzji, czyli zmian w odczuwaniu smaku, jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta.

Ewolokumab (PSUSA/00010405/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Repatha dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ewolokumab, stosowanego do obniżenia poziomu tłuszczów we krwi u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i dyslipidemią mieszaną, a także w celu zmniejszenia ryzyka chorób serca u pacjentów z miażdżycą tętnic po przebytych zawale serca, udarze lub innych problemach z układem krążenia.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania bólu głowy jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako częsta.

Fentanyl (droga podania przez błonę śluzową),

(PSUSA/00001369/202004), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Effentora**, **Instanyl** zawierających jako substancję czynną fentanyl i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fentanyl i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są w leczeniu bólu przebijającego (ang. *breakthrough pain – BTP*) u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL

w celu dodania ostrzeżenia na temat centralnego bezdechu sennego i zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji opioidowych, a także aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji na temat ryzyka wystąpienia oddechu Cheyne'a-Stokesa w przypadku przedawkowania.

Hydroksykarbamid (PSUSA/00001692/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xromi** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną hydroksykarbamid, wskazanego do stosowania w zapobieganiu powikłaniom zatorowym w naczyniach krwionośnych w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku powyżej 2 lat.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL i dotyczy: zmiany zakresów toksyczności dla neutrofilii oraz wydłużenia odstępu, w jakim należy kontrolować pełną morfologię krwi (4.2 ChPL); usunięcia wymagania stałej obserwacji wzrostu leczonych dzieci i młodzieży (4.4 ChPL); dodania informacji, że profil bezpieczeństwa hydroksykarbamidu został ustalony na podstawie badań klinicznych i potwierdzony w długoterminowych badaniach kohortowych oraz usunięcia działania niepożądanego, jakim jest zakażenie parwowirusem B19 (4.8 ChPL); dodania zalecenia odnośnie monitorowania pełnej morfologii krwi przez kilka tygodni po przedawkowaniu (4.9 ChPL).

Inotersen (PSUSA/00010697/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tegsedi** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną inotersen, stosowanego w leczeniu uszkodzenia nerwów wywołanego rodzinną amyloidozą transtyretynową (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis* – hATTR).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nadwrażliwości jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Izatuksymab (PSUSA/00010851/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sarclisa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną izatuksymab, wskazanego do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu aktualizacji informacji i dodania jako działania niepożądanego reakcji anafilaktycznych.

Karfilzomib (PSUSA/00010448/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kyprolis** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną karfilzomib, wskazanego, w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o bradykardii jako objawu związanego z infuzją leku. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji o działaniu niepożądanym jakim jest częstoskurcz komorowy, a także aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu odzwierciedlenia informacji na temat wydłużenia odstępu QT oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania ostrego zapalenia trzustki jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Kobicystat + elwitegrawir + emtrycytabina + dizoproksyl tenofowiru (PSUSA/00010082/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stribild** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne kobicystat, elwitegrawir, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku od 12. roku życia i ważących co najmniej 35 kg, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat wpływu produktu leczniczego na kości.

Naltrekson + bupropion (PSUSA/00010366/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mysimba** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne naltrekson i bupropion, stosowanego jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u pacjentów dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9 ChPL celem dodania informacji i ostrzeżenia o występowaniu zespołu serotoninowego, a także punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Natalizumab (PSUSA/00002127/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tysabri** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego

rającego jako substancję czynną natalizumab, stosowanego w leczeniu osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis* - MS), u których MS nie jest wystarczająco kontrolowane inną metodą leczenia modyfikującego przebieg choroby albo choroba szybko się nasila, a także w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci MS.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania małopłytkowości (ang. *thrombocytopenia* – TCP) i immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura* - ITP) jako działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia zalecającego lekarzom poinstruowanie pacjentów, aby natychmiast zgłaszali jakiegokolwiek objawy nietypowego lub długotrwałego krwawienia, wybroczyny lub samoistne siniaczenie.

Niwolumab (PSUSA/00010379/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Opdivo** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niwolumab, stosowanego w leczeniu nowotworów: czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma* – cHL), płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma* - HNSCC), raka urotelialnego, płaskonabłonkowego raka przełyku, a także w zapobieganiu nawrotowi nowotworu u pacjentów po zabiegu chirurgicznym usunięcia czerniaka.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania liszaja twardzinowego i innych zaburzeń liszajopodobnych jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania, zarówno dla leku stosowanego w monoterapii, jak i w połączeniu z ipilimumabem. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu zmiany ostrzeżeń o działaniach niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

Palbocyklib (PSUSA/00010544/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ibrance** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną palbocyklib, stosowanego jako lek przeciwnowotworowy w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania skórnej postaci tocznia rumieniowatego (ang. *cutaneous lupus erythematosus* – CLE) jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, wskazanego w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL), raka urotelialnego, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC), raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma* - RCC), raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer* - CRC).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania informacji o działaniach niepożądanych: stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych i zapaleniu żołądka.

Perampanel (PSUSA/00009255/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Fycompa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną perampanel, będącego lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym w leczeniu napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu modyfikacji działań niepożądanych odnotowanych w przypadku przedawkowania produktu leczniczego oraz dodania informacji o możliwym związku między stosowaniem perampanelu a śpiączką, obniżonym poziomem świadomości.

Raltegrawir (PSUSA/000103737/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Isentress** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną raltegrawir, wskazanego do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń HIV-1.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL celem dodania informacji o wystąpieniu interakcji z solami żelaza.

Rybawiryne (doustne postacie farmaceutyczne), (PSUSA/00010007/202007), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym).

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego

Rebetol zawierającego jako substancję czynną rybawirynę i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną rybawirynę i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania podsumowania najczęstszych działań niepożądanych zidentyfikowanych jako związanych z jednoczesnym stosowaniem rybawiryny i leków działających bezpośrednio na wirusy (ang. *direct antiviral agent* – DAA), a są to: niedokrwistość, nudności, wymioty, osłabienie (astenia), zmęczenie, bezsenność, kaszel, duszność, świąd i wysypka.

Rywaroksaban (PSUSA/00002653/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xarelto** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rywaroksaban, wskazanego w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL celem dodania informacji na temat ryzyka krwawienia związanego z przedawkowaniem i wymaganej obserwacji pacjentów w przypadku przedawkowania.

Sakubitryl + walsartan (PSUSA/00010438/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Entresto**, **Neparvis** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancje czynne sakubitryl i walsartan, stosowanych u osób dorosłych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i działań niepożądanych: omamów i zaburzeń snu z częstotnością występowania określaną jako rzadka oraz paranoi z częstotnością występowania określaną jako bardzo rzadka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu dodania informacji na temat prawidłowego stosowania leku z zaleceniem, by nie dzielić ani nie kruszyć tabletki, a także punktu 4.5 ChPL w celu zmiany informacji na temat interakcji produktu z litem.

Upadacytynib (PSUSA/00010823/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Rinvoq** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawiera-

jącego jako substancję czynną upadacytynib, przeznaczonego do leczenia dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczykowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia półpaśca u pacjentów pochodzenia japońskiego leczonych upadacytynibem.

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 2021 r.

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

Cisatrakurium (PSUSA/00000777/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cisa-trakurium, stosowanych jako środek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, wskazanych do stosowania jako uzupełnienie znieczulenia ogólnego lub sedacji w celu ułatwienia zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia intubacji dotchawiczej i prowadzenia wentylacji kontrolowanej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL, aby odzwierciedlić informacje, że nie oczekuje się wpływu substancji leczniczej na dziecko karmione piersią, kiedy działanie tej substancji jest już zakończone i dlatego należy wstrzymać karmienie piersią na czas odpowiadający pięciu okresom półtrwania substancji czynnej tj. na około 3 godziny. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania wstrząsu anafi-

laktycznego jako działania niepożądanego z częstością określaną jako bardzo rzadka.

Etynyloestradiol + etonogestrel (system terapeutyczny dopochwowy), (PSUSA/00001307/202007)
 Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych w postaci systemów terapeutycznych dopochwowych zawierających jako substancje czynne etynyloestradiol i etonogestrel, stosowanych jako środek antykoncepcyjny.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany częstości występowania działania niepożądanego jakim jest pokrzywka z częstości nieznanej na niezbyt częstą.

Ezetymib + rozuwastatyna (PSUSA/00010271/202007)
 Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne ezetymib i rozuwastatynę, wskazanych jako leczenie, wspomagające dietę u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią lub homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią oraz stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i ostrzeżenia na temat działań niepożądanych, jakimi są zespół DRESS czyli reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) i zespół Stevensa-Johnsona, a także dodania rekomendacji odnośnie monitorowania zdarzeń związanych z zespołem DRESS. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji pomiędzy rozuwastatyną a tikagrelorem.

Fenytoina (PSUSA/00002392/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fenytoinę, stosowanych jako leki o działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwartymicznym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.6 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat stosowania leku u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. *severe cutaneous adverse reactions* – SCARs) u nosicieli allelu CYP2C9*3 oraz zwiększonego ryzyka

toksyczności u osób średnio lub słabo metabolizujących substraty CYP2C9. Rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lakozamidem, tikagrelorem oraz walproinianami (kwasem walproinowym), a także punktu 4.8 ChPL w celu dodania aplazji czysto czerwonokrwinkowej (ang. *pure red cell aplasia* – PRCA) jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Fluocynolon acetonidu (implant do ciała szklistego w aplikatorze), (PSUSA/00010224/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych w postaci implantu do ciała szklistego zawierających jako substancję czynną fluocynolon, wskazanych do leczenia zaburzeń widzenia związanych w przewlekłym cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej (ang. *diabetic macular oedema* – DMO), a także do zapobiegania nawrotom choroby w przebiegu nawracającego niezakaźnego zapalenia obejmującego tylny odcinek błony naczyniowej oka.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania dodatkowych informacji, zgodnych z aktualną wiedzą, do istniejącego już ostrzeżenia na temat ryzyka przesunięcia się implantu oraz rekomendacji dotyczących odpowiedniego monitorowania pacjentów. Ponadto zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o obrzęku rogówki związanym z przemieszczeniem implantu.

Fosfenytoina (PSUSA/00001476/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną fosfenytoinę, wskazanych w krótkotrwałym leczeniu padaczki, w zapobieganiu i zatrzymywaniu napadów występujących w związku z zabiegami neurochirurgicznymi lub urazami głowy oraz jako substytut doustnej fenytoiny, jeśli podanie doustnej nie jest możliwe lub przeciwwskazane.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zwiększonego ryzyka SCARs u nosicieli allelu CYP2C9*3 oraz zwiększonego ryzyka toksyczności u osób umiarkowanie lub słabo metabolizujących substraty CYP2C9. Zmiana dotyczy także aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z alafenamidem tenofowiru oraz z afatynibem, a także aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania pokrzywki jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Ibuprofen + lewomentol (PSUSA/00001708/202007)
 Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne ibuprofen i lewomentol, wskazanych w leczeniu bólów reumatycznych, bólu pleców, bólów mięśniowych oraz bólów w tkance włóknistej, ścięgnach i więzadłach, a także bólu i obrzęków wskutek uszkodzeń powysiłkowych, urazów stawów z naderwaniem więzadeł, kontuzji sportowych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania reakcji nadwrażliwości na światło jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Joheksol (PSUSA/00001768/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję leczniczą joheksol, stosowanych jako radiologiczny środek kontrastujący i przeznaczonych wyłącznie do diagnostyki.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego stosowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, a także ostrzeżenia dotyczącego ryzyka encefalopatii wywołanej środkiem kontrastującym.

Jopromid (PSUSA/00001773/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną jopromid, przeznaczonych wyłącznie do diagnostyki.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis* – AGEP) i zespołu DRESS z nieznaną częstością występowania oraz ostrzeżenia na temat SCARs. Ponadto zmiana dotyczy dodania informacji i ostrzeżenia na temat działania niepożądanego występującego z częstością nieznaną, jakim jest encefalopatia wywołana środkiem kontrastującym.

Kwetiapina (PSUSA/00002589/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwetiapinę, wskazanych w leczeniu schizofrenii i afektywnej choroby dwubiegunowej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu modyfikacji ostrzeżenia i dodania informacji na temat nowego działania niepożądanego występującego z nieznaną częstością: kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego,

a także punktu 4.8 ChPL celem dodania zapalenia naczyń krwionośnych skóry jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Lidokainy chlorowodorek + fenylefryny chlorowodorek + tropikamid (PSUSA/00010390/202007)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne lidokainy chlorowodorek, fenylefryny chlorowodorek i tropikamid, stosowanych podczas operacji zaćmy.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat stosowania ww. produktów leczniczych u pacjentów z płytką komorą przednią, jaskrą z ostrym zamknięciem kąta przesączania w wywiadzie lub z niewystarczającym rozszerzeniem źrenic w związku ze zwiększonym ryzykiem wypadnięcia tęczówki i zespołu wiotkiej tęczówki.

Mifepriston (PSUSA/00002060/202005)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mifepriston, stosowanych do zakończenia ciąży wewnątrzmacicznej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat SCARs oraz dodania AGEP jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Naftyfina (PSUSA/00002109/202008)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną naftyfinę, stosowanych w miejscowym leczeniu zakażeń grzybiczych skóry takich jak grzybica skóry i fałdów skórnych, grzybica międzypalcowa, zakażenie skóry wywołane przez drożdżaki, łupież pstry.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania kontaktowego zapalenia skóry i rumienia jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Oktreotyd (PSUSA/00002201/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną oktreotyd, stosowanych w leczeniu pacjentów z akromegalią, w leczeniu objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami przewodu pokarmowego, w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi oraz w leczeniu pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi hormon tyreotropowy (ang. *thyroid stimulating hormone* – TSH), a także stosowanych w stanach nagłych w celu zahamowania

krwawień z żyłaków przełyku lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.9 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ryzyka wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego w przypadku podawania dużych dawek produktu leczniczego zawierającego oktreotyd i informacji o konieczności odpowiedniego monitorowania pracy serca w takich przypadkach.

Prymidon (PSUSA/00002525/202006)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną prymidon, wskazanych w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych, nocnych mioklonicznych, częściowych złożonych i częściowych prostych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji na temat zespołu DRESS jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Tamoksyfen (PSUSA/00002846/202004)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tamoksyfen, wskazanych w leczeniu raka piersi.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat ryzyka SCARs, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórki (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN), a także aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania TEN jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku zaostrzenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania zaostrzenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Rekomendacja dotyczy również aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu modyfikacji ostrzeżenia na temat stosowania tamoksyfenu w czasie karmienia piersią.

Tobramycyna (do stosowania ogólnego), (PSUSA/0000318/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych do stosowania ogólnego zawierających jako substancję czynną tobramycynę, wskazanych do stosowania leczenia ciężkich zakażeń wywołanych

bakteriami wrażliwymi na tobramycynę.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zwiększonego ryzyka ototoksyczności u pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi DNA.

Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od kwietnia do czerwca 2021 r.

Xonvea – doksylaminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek; IE/H/0963/001 (wcześniej UK/H/7015/001/MR)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Xonvea i obejmowała ocenę danych w okresie od 1 lutego 2020 r. do 31 lipca 2020 r. Jest to czwarta ocena PSUR worksharing procedures. Produkt leczniczy Xonvea został zarejestrowany do stosowania w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet ciężarnych, gdy brak jest odpowiedzi na tradycyjne leczenie. Jako substancje czynne lek zawiera połączenie doksylaminy i pirydoksyny.

W okresie sprawozdawczym zgłoszono 19 działań niepożądanych (9 raportów o zdarzeniach niepożądanych), z których jedno uznano za poważne. W okresie tym został opublikowany artykuł, w którym zbadano związek między lekami przeciwhistaminowymi a ryzykiem wad wrodzonych, wykorzystując dane z National Birth Defects Prevention Study (NBDPS). Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego uznał, że badanie ma szereg kluczowych ograniczeń w odniesieniu do badanej populacji, dostosowania do nierównowagi, definicji ekspozycji i spójności ustaleń z literaturą, które zmniejszają wiarygodność wniosków i ich ogólną przydatność w innych populacjach. RMS stwierdził, że możliwe jest, iż zidentyfikowane związki mogą stanowić przypadkowe wyniki.

W ciągu 6-miesięcznego okresu sprawozdawczego nie pojawiły się żadne nowe istotne informacje dotyczące jakiegokolwiek istotnego zidentyfikowanego lub potencjalnego ryzyka ani obszarów, w których brakowało informacji.

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

Dros lind, Nusvelta, Slenma, Slinda, Stelista – drospirenon; SE/H/1809/001/DC, SE/H/1810/001/DC, SE/H/1811/001/DC, SE/H/1868/001/DC, SE/H/1869/001/DC, SE/H/1893/001/DC

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną drospirenon i wskazanych do stosowania jako antykoncepcja, obejmowała ocenę danych w okresie od 16 października 2019 r. do 15 kwietnia 2020 r.

Drospirenon jest wprowadzany do obrotu pod różnymi nazwami handlowymi (Dros lind, Nusvelta, Slenma, Slinda i Stelista) i jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 4 mg. Po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na świecie 17 maja 2019 r, a w Unii Europejskiej 16 października 2019 r.

Ekspozycję na drospirenon w badaniach klinicznych oszacowano na 3163 pacjentki, przy czym 3110 pacjentek było narażonych na drospirenon w dawce 4 mg. Ekspozycję marketingową na drospirenon oszacowano na 31 715 pacjento-lat w okresie sprawozdawczym i 35 583 pacjento-lat łącznie.

W okresie sprawozdawczym nie pojawiły się żadne nowe dane dotyczące skuteczności. W badaniach klinicznych,

raportach po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu i w danych literaturowych nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

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

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

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

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

Summary

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

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 6-9 kwietnia 2021 r.

Azatiopryna – rumień guzowaty (EPITT nr 19623)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowy objaw reakcji alergicznej jakim jest rumień guzowaty.

Szczepionka przeciw COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana]) – Vaxzevria (wcześniej szczepionka AstraZeneca przeciw COVID-19) – zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (EPITT nr 19683)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano informacje odnośnie małopłytkowości i zaburzeń krzepnięcia.

Szczepionka przeciw COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinowana]) – Szczepionka Janssen przeciw COVID-19 - zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (EPITT nr 19689)

- Dokonano aktualizacji informacji w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL na temat zakrzepicy i zaburzeń krzepnięcia krwi, w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano nowe działanie niepożądane: zakrzepicę w połączeniu z małopłytkowością z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka. Sygnał omówiono na nadzwyczajnym posiedzeniu Komitetu PRAC 20 kwietnia 2021 r.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 3-6 maja 2021 r.

Alemtuzumab – sarkoidoza (EPITT nr 19638)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano informacje na temat odnotowanych przypadków zaburzeń układu odpornościowego (sarkoidozy).

Klindamycyna – ostra niewydolność nerek (EPITT nr 19647)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano informacje o ryzyku ostrego uszkodzenia nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. Zmiana dotyczy produktów leczniczych zawierających klindamycynę do stosowania ogólnego.

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (Comirnaty) – zlokalizowany obrzęk u osób, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek (EPITT nr 19674)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o nowe działanie niepożądane jakim jest obrzęk twarzy z nieznaną częstością występowania.

Sekukinumab – zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha) (EPITT nr 19640)

- Zmiana nastąpiła w punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL i dotyczy dodania zapalenia naczyń z nadwrażliwości jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako rzadka.

Sulfametoksazol + trimetoprym (kotrimoksazol) – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome* - ARDS) (EPITT nr 19625)

- Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL należy uzupełnić o informacje odnośnie działania toksycznego na układ oddechowy. Jeśli w punkcie 4.4 znajdują się już informacje o naciekach płucnych bądź działaniach toksycznych na układ oddechowy, dotychczasowe zapisy należy zastąpić proponowanymi zapisami. Zmiana dotyczy wszystkich produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kotrimoksazol.

Sulfametoksazol + trimetoprym (kotrimoksazol) – limfocytopenia hemofagocytarna (EPITT nr 19655)

- W punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL dodano ostrzeżenie o zespole hemofagocytarnym.

Tramadol, tramadol + deksketoprofen, tramadol + paracetamol – zespół serotoninowy (EPITT nr 19635)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji), 4.8 (Działania niepożądane) i 4.9 (Przedawkowanie) ChPL dodano lub zaktualizowano informacje na temat ryzyka zespołu serotoninowego dla produktów leczniczych zawierających tramadol, zarówno jedno- jak i wieloskładnikowych.

Szczepionka przeciw COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinowana]) – Szczepionka Janssen przeciw COVID-19 – zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (EPITT nr 19689)

- Dokonano aktualizacji informacji w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL na temat zakrzepicy z zespołem małopłytkowości.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 7-10 czerwca 2021 r.

Szczepionka przeciwko COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana]) – Vaxzevria - zespół przesiąkania włóściczek (EPITT nr 19672)

- Zmiana nastąpiła w punktach 4.3 (Przeciwwskazania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) w celu dodania przeciwwskazania stosowania szczepionki u osób, u których w przeszłości występowały epizody zespołu przesiąkania włóściczek oraz informacji na temat ryzyka wystąpienia zespołu przesiąkania włóściczek z nieznaną częstością.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie

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

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

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

Na naszej stronie internetowej:

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

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

Każde zgłoszenie ma dla nas wartość, pozwala na uzupełnienie wiedzy o lekach dostępnych w Polsce - zarówno tych od dawna stosowanych jak nowych. Leki objęte szczególnie wnikliwym monitorowaniem to głównie leki nowe - w rozumieniu nowej substancji czynnej. Produkty te oznaczone są na ulotce dla pacjenta i charakterystyce produktu leczniczego symbolem czarnego odwróconego trójkąta ▼.

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać na stronie: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow/leki-podlegajace-dodatkowemu-monitorowaniu>.