

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 1/2018 (15)

Szanowni Państwo,

W pierwszym numerze Biuletynu z 2018 roku przedstawiamy artykuł dotyczący niepożądanych działań leków u pacjentów w podeszłym wieku. Wiadomo, że jest to populacja, wymagająca szczególnej uwagi, podatna na występowanie powikłań. Jest to konsekwencją zwykłych, fizjologicznych procesów starzenia, ale także wielochorobowości i konieczności stosowania leków, które mogą wchodzić ze sobą w interakcje czy działać niekorzystnie na ten sam narząd.

Drugi tekst dotyczy ograniczenia stosowania gadolinowych środków kontrastowych.

W „Aktualnościach” znajdują Państwo także informację o wycofaniu z lecznictwa roztworów do infuzji zawierających hydroksyetyloskrobień (HES).

Decyzje podjęte na forum unijnym, dotyczące roztworów HES i środków cieniujących zawierających pochodne gadolinowe mają jeden wspólny mianownik. Uzmysławiają jak długi i złożony jest proces oceny kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Wiadomo, że każdy zarejestrowany lek podlega ocenie. Dokonuje się analiz ukierunkowanych na konkretne problemy związane z farmakoterapią, stawia pytania, na które odpowiedzi szuka się poprzez prowadzenie badań klinicznych czy epidemiologicznych itd.

Wszystkie te działania mają służyć podejmowaniu właściwych kroków prowadzących do możliwie efektywnej i bezpiecznej terapii.

W przeciwieństwie do kwestii związanych z jakością leków, gdy decyzje podejmowane są błyskawicznie (np. wycofanie serii danego produktu bezpośrednio po stwierdzeniu, że nie spełnia ona wymagań), sprawy związane z bezpieczeństwem wymagają długiej analizy i przeglądu wielu danych, które nie zawsze są oczywiste. Niełatwo odpowiedzieć na pytanie, czy zgromadzone dowody na istnienie jakiegoś problemu są wystarczająco mocne, by stanowiły podstawę ograniczenia stosowania leku, czy wręcz wycofania go z lecznictwa. Warto prześledzić ten proces.

W Biuletynie zamieściliśmy też materiał omawiający decyzje organów europejskich podjętych w ostatnim czasie dotyczące bezpieczeństwa stosowania wielu innych leków.

Na zakończenie - apel o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje.

Zachęcamy Państwa do zapoznania się z wybranymi tekstami.

Prezes Urzędu

Grzegorz Cessak

Niepożądane działania leków jako przyczyna przyjęć do szpitala pacjentów w podeszłym wieku

Adverse drug reactions as a cause of hospitalization in older patients

Agata Maciejczyk, Magdalena Jabłońska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: niepożądane działanie leku, polipragmazja, populacja geriatryczna

Streszczenie: Wyższe ryzyko hospitalizacji starszych pacjentów, związane z niepożądanymi działaniami leków wynika z zależnych od wieku zmian w działaniu leków, współwystępowania kilku chorób, przyjmowania jednocześnie wielu leków, ich niewłaściwego stosowania, w tym błędów, niestosowania się do zaleceń lekarza i niewystarczającego nadzoru nad terapią.

Key words: adverse drug reactions, polypharmacy, geriatric population

Summary: The higher risk of drug – related hospitalizations in older persons is cause by age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, a high number of chronic illnesses, polypharmacy, inappropriate use of drugs, involving errors, medication non-adherence and insufficient monitoring of therapies.

Zapewnienie bezpiecznej farmakoterapii jest niełatwym zadaniem. Bywa szczególnie trudne w przypadku niektórych grup chorych. Na pierwszy plan wysuwają się ludzie starsi, stanowiący zresztą najliczniejszą subpopulację pacjentów.

Część problemów nie wynika w tym przypadku z toczących się procesów chorobowych, a jest konsekwencją nieuchronnych, postępujących z wiekiem zmian fizjologicznych, wpływających na metabolizm leków. Przykładowo u osób w podeszłym wieku wchłanianie leków jest zaburzone z powodu wzrostu odczynu soku żołądkowego, zwolnieniu ulega perystaltyka jelit, zmniejsza się objętość wody całkowitej w organizmie, zmniejsza się stężenie albumin w surowicy, inaczej funkcjonują nerki - osłabieniu ulega perfuzja i filtracja kłębuszkowa, wydalanie i wchłanianie zwrotne - co wpływa na stężenia leków wydalanych głównie przez ten narząd np. antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, enalaprylu czy pochodnych sulfonilomocznika.

Osłabienie i szczególnie kondycja ludzi starszych, z ich mniejszą zdolnością utrzymania homeostazy organizmu i związanego z tym wolniejszego tempa powrotu do zdrowia po chorobie są także przyczyną większej szkodliwości leków.

W wielu przypadkach brak jest dowodów naukowych na potwierdzenie słuszności stosowania danego leku u osób starszych, ponieważ nie są one w wystarczają-

jącym stopniu reprezentowane w badaniach klinicznych. Dodatkowo wytyczne postępowania skupiają się zwykle na 1 jednostce chorobowej, pomijając najbardziej typowe sytuacje współwystępowania u osób sędziwych dwóch lub więcej chorób.

Fakt, że osoby w podeszłym wieku są przeważnie wykluczane z udziału w badaniach klinicznych sprawia, że wiedza o działaniu leków u tej populacji pochodzi głównie z obserwacji zwykłej praktyki klinicznej i w ten sposób jest zdobywana i uaktualniana.

Głównym zjawiskiem wpływającym na stopień złożoności analizowanych problemów jest wielochorobowość i związane z nią stosowanie leków - polipragmazja (zwykle definiowana jako przyjmowanie co najmniej 5 leków). Szacuje się, że 44% pacjentów osiągających wiek 75 lat ma więcej niż jedną dolegliwość, a 9% ma 4 lub więcej chorób wymagających stosowania leków [1].

Termin polipragmazja źle się kojarzy, ale w wielu przypadkach nie ma innej możliwości jak podawanie kilku leków. Właściwe postępowanie dotyczy sytuacji, gdy są podstawy do założenia, że chory powinien odnieść korzyść z zastosowania leków. Obawa przed przepisaniem kilku leków może prowadzić do rezygnacji z podania leku koniecznego. Z drugiej strony związek pomiędzy polipragmazją a negatywnym wynikiem klinicznym może nie być tak dobrze udokumentowany jak się powszechnie uważa.

W wielu analizach z tym związanych, nie brano pod uwagę wielochorobowości jako czynnika utrudniającego interpretację wyników. Należy pamiętać, że chociaż polipragmazja zwykle stwarza problemy, nie zawsze jest niewłaściwym postępowaniem.

Bywa jednak, że polipragmazja jest jednym z czynników wpływających na przyjmowanie leków w nieprawidłowy sposób. Szacuje się, że 50% pacjentów nie stosuje leków zgodnie z zaleceniami lekarza [2].

Stosowanie się pacjenta do zaleceń postrzega się obecnie jako część systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Brak uwzględnienia przez pacjenta wskazówek lekarza wymienia się jako jeden z rodzajów błędów w podawaniu leków. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że około połowa pacjentów nie stosuje się do tych zaleceń. Można więc nazwać to zjawisko „cichą epidemią”. Oszacowała ona, że brak stosowania się do wskazówek lekarza jest przyczyną od 21 do 36% niepożądanych działań leków (ndl), którym można byłoby zapobiec - w tym narastania oporności bakterii na antybiotyki, nieskuteczności leczenia, przedłużenia hospitalizacji czy zwiększenia kosztów terapii. Przyczyny takiego postępowania chorych są wielorakie, poczynając od braku akceptacji smaku, postaci i drogi podania leku, poprzez jego koszt, po długość kuracji, zapominanie o przyjęciu kolejnej dawki, stosowanie wielu leków jednocześnie czy brak porozumienia między lekarzem i pacjentem. Mamy więc do czynienia z różnorodnymi czynnikami: socjologicznymi, ekonomicznymi, odnoszącymi się do organizacji opieki zdrowotnej, wynikającymi z właściwości leków, relacji lekarz - pacjent, stanu pacjenta itd. Niewątpliwie zaawansowany wiek chorego wpływa na zdolność zapamiętywania wskazówek, a konieczność zażycia wielu leków pogłębia trudności.

Ważne, by zastanowić się nad motywacją pacjenta, jego lękami, brakiem rozumienia, skłonnością do zapomnienia, dziedzinami, które stanowią dla niego tabu. Nie powiemy nic nowego, gdy wskażemy, że otwarta rozmowa buduje zaufanie, które może ułatwić pacjentowi przyznanie się do tego, że nie stosuje się do zaleceń lekarza i wskazania powodów dla których tak postępuje.

W Szwajcarii w Lozannie stworzono program dotyczący stosowania się pacjenta do wskazówek jak przyjmować lek. Obejmuje on między innymi rozmowę pacjenta z farmaceutą ustalającą jakie leki przyjmuje pacjent, z codzienną informacją zwrotną o wypełnianiu zaleceń. Widać palącą potrzebę sta-

łej opieki nad pacjentami w czasie terapii, która nie może kończyć się w chwili przepisania leku [3].

Szacuje się, że od 30 do 50% pacjentów z chorobami przewlekłymi przyjmując leki nie stosuje się do wskazówek lekarza.

Są sytuacje kliniczne wymagające szczególnej uwagi i stworzenia nowych strategii oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej nowych leków.

Dotyczy to między innymi leków podawanych w chorobach rzadkich, chorób którym towarzyszy zagrożenie życia, leków dla których nie dysponujemy odpowiednio liczebnymi badaniami klinicznymi, pacjentów z kilkoma chorobami.

Nie należy też zapominać, że u części osób ważną rolę w pojawieniu się ndl odgrywają predyspozycje genetyczne.

Wielu autorów wykazuje, że istotną przyczyną ndl jest niepotrzebne i nieprawidłowe przyjmowanie leków. Wielochorobowość znacznie zwiększa ryzyko pojawienia się ndl między innymi dlatego, że zwiększa możliwość wystąpienia interakcji. Trzeba tu brać pod uwagę zarówno interakcje lek-lek jak zależności lek-choroba. Do najczęstszych interakcji lekowych należą interakcje pomiędzy warfaryną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub aspiryną, amiodaronem a digoksyną, amiodaronem a fenotiazyną, beta-adrenolitykiem a werapamilem.

Obliczono, że ryzyko interakcji wynosi 81% gdy pacjent przyjmuje 15 lub więcej leków, w porównaniu z 11% gdy stosuje 2 do 4 leków.

Z badania przeprowadzonego we Włoszech wynika, że u osób starszych występują 4 do 7 razy częściej ndl będące powodem hospitalizacji. Grupą obciążoną największym ryzykiem są starsze kobiety cierpiące na kilka chorób.

Koszty leczenia ndl rosną i przykładowo już w roku 2006 wynosiły w Hiszpanii 272 miliony w porównaniu z 226 milionami w 2001 r.

Grupy leków powodujące najwięcej ndl wymagających hospitalizacji to:

leki hematologiczne, głównie przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna, kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, niskocząsteczkowe heparyny.

Terapia lekami przeciwzakrzepowymi była przyczyną około 75% przyjęć do szpitala związanych z farmakoterapią.

Drugą w kolejności grupą leków były insuliny i doustne leki przeciwcukrzycowe, powodujące od 6,6 do 28% hospitalizacji. Ponad 90% z nich wynikała

z hipoglikemii definiowanej jako poziom glukozy mniejszy niż 2,8 mmol/l (50 mg/dl) z widocznymi objawami lub 2,2 mmol/l (40 mg/dl) bez widocznych objawów. U starszych ludzi częściej występowały zawroty głowy, osłabienie, splątanie, koszmary senne, delirium niż objawy takie jak potliwość, palpacje i drżenia. Przypadki hipoglikemii, której towarzyszyły zaburzenia umysłowe z utratą przytomności lub napadami drgawkowymi należą do często występujących objawów. Możliwe są upadki, złamania, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu. Stosowanie kilku leków może powodować różnego rodzaju objawy np. leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy hipoglikemii, wiele leków wchodzi ze sobą w interakcje np. kotrimoksazol może zwiększać działanie pochodnych sulfonilomocznika i powodować ryzyko wystąpienia hipoglikemii. U niektórych osób zaburzenia poznawcze uważa się za konsekwencję powtarzających się epizodów hipoglikemii.

Hipoglikemia wywołana przez insulinę częściej staje się powodem hospitalizacji niż doustne leki przeciwcukrzycowe. Pochodne thiazolidinedionu mogą wywoływać wzrost masy ciała, zatrzymanie płynów, niewydolność serca, a także zwiększać podatność na złamania, co ogranicza ich stosowanie u starszych pacjentów. Stosowane ogólnie kortykosteroidy stały się przyczyną - zgodnie z różnymi szacunkami od 1,8 do 13,5% przyjęć do szpitala. Mogą one wywoływać krwawienia z przewodu pokarmowego, zakrzepicę żył głębokich i powierzchownych oraz hiperglikemię. Wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia płuc obserwuje się u chorych stosujących kortykosteroidy wziewne, szczególnie flutikazon podawany w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w celu zmniejszenia liczby zaostrzeń choroby.

Leki stosowane w chorobach krążenia były częstą przyczyną hospitalizacji (szacowanej na 9,8-48,4%). Z badań wynikało, że konieczność przyjęcia do szpitala najczęściej wywołały ndl związane ze stosowaniem leków moczopędnych (1,1-27 %). Głównymi objawami klinicznymi towarzyszącymi podawaniu diuretyków są omdlenia, zaburzenia elektrolitowe (przede wszystkim hiponatremia i hipokaliemia) z lub bez spadku ciśnienia, z odwodnieniem, ostrą niewydolnością nerek czy dną. Diuretyki bywają odpowiedzialne także za upadki prowadzące do hospitalizacji. Inhibitory konwertazy angiotensyny są powodem od 2,9 do 13,9% hospitalizacji jako leki odpowiedzialne za hipoglikemię, upadki/omdlenia, niedociśnienie, zawroty głowy, kaszel, obrzęk naczynioruchowy. Leki beta-adrenolityczne były przyczyną 6-9% przyjęć do

szpitala z powodu omdleń, bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego i innych typów arytmii jak też niedociśnienia i hipoglikemii. Sama digoksyna była przyczyną od 2,9 do 9,7% hospitalizacji z powodu bradykardii, omdleń, bloku przedsionkowo-komorowego, zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, innych arytmii, nudności, wymiotów czy zapań.

Leki należące do antagonistów wapnia były powodem od 4,2 do 10% hospitalizacji z powodu omdleń, niedociśnienia, bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego, innych arytmii, krwawienia z przewodu pokarmowego, uporczywych zapań.

Leki przeciwbólowe, w tym głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stały się przyczyną 6,2-17,8% przyjęć do szpitala. Najczęstszym ndl wymagającym hospitalizacji są krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawień wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. NLPZ są odpowiedzialne za pogorszenie czynności nerek. Zalecanym lekiem przeciwbólowym pierwszej linii jest paracetamol, aczkolwiek jego przedawkowanie jest najczęstszą przyczyną niewydolności wątroby. Paracetamol może być także przyczyną niewydolności nerek, zwłaszcza gdy stosowany jest przez wiele lat w dużych dawkach.

Opioidowe leki przeciwbólowe były przyczyną 1,8-6% hospitalizacji u pacjentów w podeszłym wieku. Depresja oddechowa jest najcięższym, zagrażającym życiu objawem wywoływanym przez leki tej grupy. Inne ndl to zapań, nudności, wymioty, sedacja, omamy, splątanie, upadki.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy były powodem od 3,6 do 20% hospitalizacji. Wywoływały splątanie, śpiączkę, omdlenia, zaburzenia oddychania, i wiele innych objawów. Upadki są główną przyczyną urazów, hospitalizacji i zgonów.

Wywołana przez leki psychotropowe hiponatremia może być powodem delirium, napadu drgawkowego, rhabdmiolizy, a także jest czynnikiem ryzyka złośliwego zespołu neuroleptycznego. Atypowe leki antypsychotyczne (głównie olanzapina i risperidon) związane są z nieznacznym wzrostem ryzyka zgonu i udaru u pacjentów z otępieniem.

Konwencjonalne leki antypsychotyczne także zwiększają ryzyko zgonów, udaru, nagłej śmierci sercowej z powodu arytmii, natomiast przedmiotem kontrowersji jest kwestia zwiększania ryzyka zawału mięśnia sercowego przez te leki.

Inhibitory cholinesterazy i memantyna są często przepisywane starszym osobom z otępieniem. Stosowanie leków tej grupy związane jest ze wzrostem

częstości omdleń, bradykardii, konieczności stosowania stymulatora serca, złamań szyjki kości udowej. Preparaty litu często stosowane w leczeniu afektywnej choroby dwubiegunowej u osób starszych wchodzi w interakcje z diuretykami i lekami z grupy NLPZ, wpływając niekorzystnie na pracę nerek. Leki te podwyższając poziom litu mogą zwiększać jego toksyczność [4].

Badanie analizujące przyjęcie do szpitala osób w wieku 65 lat i starszych przeprowadzono w dwóch tasmańskich szpitalach.

Na 1008 hospitalizacji szpitala 18,9% związana była z ndl. Większości (88,5%) można było zapobiec. Najczęściej występowały dolegliwości ze strony układu krążenia (29,3%) oraz reakcje neurologiczne i psychiczne (20,0%), dolegliwości ze strony nerek i układu moczowo-płciowego (15,2%). Grupą leków, z którymi związana była największa liczba ndl były diuretyki, leki działające na układ renina –angiotensyna (16,4%), beta-adrenolityki (7,1%), leki przeciwdepresyjne (6,9%), leki przeciwzakrzepowe (6,9%). Związek przyczynowo-skutkowy między lekiem a reakcją oceniono według algorytmu Naranjo za pewny w 5,8% przypadków, 70,1% prawdopodobny, 24,1% możliwy. W 93,2% przypadków pacjenci powrócili do zdrowia.

Zwykle ndl prowadzące do hospitalizacji wynikały z przyjęcia dwóch lub większej liczby leków o podobnym profilu ndl.

Autorzy publikacji wskazali, że częstość ndl w USA wzrosła w latach 1999-2006, w tym zwiększyła się liczba zgonów starszych pacjentów [5]. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez Holendrów szacuje się, że ndl powodują 100,800-197,000 zgonów rocznie w UE, a odsetek nieplanowanych przyjęć do szpitala spowodowanych ndl wynosił 5,6%. Z badań prowadzonych we Włoszech w latach 2004-2005 oraz 2009 wynika, że 6-11% przyjęć na oddziały geriatryczne jest konsekwencją ndl. Podobne badania przeprowadzone w Belgii (2007), Francji (2002-2003) i Chinach (2008-2011) wykazały, że od 7 do 30% przyjęć na szpitalne oddziały ratunkowe wynika z ndl.

W australijskim badaniu przeprowadzonym w dwóch szpitalach na Tasmanii za kryteria świadczące o tym, że ndl można było zapobiec przyjęto że:

- stosowane leki nie były odpowiednie, jeżeli wziąć pod uwagę stan pacjenta,
- dawka, częstość podawania, droga podania były niewłaściwe, jeżeli wziąć pod uwagę wiek, masę ciała, stan choroby,

- nie monitorowano przebiegu leczenia lub nie przeprowadzono wymaganych badań laboratoryjnych,
- u pacjenta w przeszłości występowała reakcja nadwrażliwości na podawany lek,
- udokumentowano wystąpienie interakcji lekowej,
- udokumentowano, że stężenie leku w surowicy było wyższe niż dawka terapeutyczna,
- powodem ndl był brak przestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarza,
- ndl był wynikiem popełnienia błędu w podaniu leku.

Nie wszyscy z 1789 pacjentów zostali zakwalifikowani do badania m.in. z powodu braku wyrażenia zgody na badanie lub stanu klinicznego, który nie pozwalał na zebranie wywiadu od pacjenta.

Średni wiek chorych włączonych do badania (1008) wynosił 81 lat, średnia liczba leków przyjmowanych przez większość uczestników badania (w 89,0% przypadków) to 5 lub więcej. Liczba mężczyzn i kobiet była prawie równa. U 191 pacjentów (18,9%) wystąpił ostry stan wymagający hospitalizacji. W tej grupie średni wiek chorych wynosił 82 lata, z czego 54,5% stanowiły kobiety. Średnia liczba leków przyjmowanych przez pacjentów w chwili przyjmowania do szpitala wynosiła 11. Spośród 191 chorych z ndl 83 czyli 43,5% stosowała leki dostępne w sprzedaży odręcznej, a 43 (22,5%) leki roślinne. Nie stwierdzono jednak, by te leki wywoływały ndl. Średni czas pobytu w szpitalu wynosił 6 dni.

U 102 chorych (94,4%) występowały uprzednio ndl ale leki które je wywoływały zostały zastąpione innymi. Tylko u dwóch chorych (1,1% z pacjentów przyjętych do szpitala) wystąpiły te same ndl co uprzednio (wysypka po furosemidzie, zawroty głowy po pregabalinie).

Z 191 chorych z ndl u 100 (52,4%) wystąpiło jedno ndl, 62 (32,5%) doświadczyło dwóch ndl, 18 (9,4%) miało 3 ndl, u 6 (3,1%) wystąpiły 4 ndl, u 4 (2,1%) 5 ndl, u 1 (0,5%) 6 ndl. U 58 (30,4%) chorych ndl wywołał jeden lek, a u 133 (69,6%) ndl wywołało połączenie leków. W większości przypadków - 123 (64,4%) stosowano dwa lub więcej leków o podobnym profilu ndl. Stwierdzone, że 328 ndl stanowiących powód hospitalizacji wywoływały 452 leki.

Leki, po których ndl występowały najczęściej to leki sercowo-naczyniowe 269 (59,5%), leki działające na układ nerwowy -100 (22,1%) i leki przeciwzakrzepowe – 31 (6,9%). Spośród leków sercowo-naczyniowych leki moczopędne 108 (23,9%), leki działające na układ renina-angiotensyna 74 (16,4%) i leki be-

ta-adrenolityczne – 32 (7,1%) należały do tych grup, które najczęściej wywoływały ndl. Z leków działających na ośrodkowy układ nerwowy leki antydepresyjne 31 (6,9%) i opioidy 22 (4,9%) – najczęściej wywoływały ndl. Biorąc pod uwagę konkretne leki – furosemid był powodem hospitalizacji z powodu ndl w 61 przypadkach (13,5%), metoprolol w 15 (3,3%), perindopril w 19 (4,2%), metoprolol w 15 (3,3%), kandesartan w 15 (3,3%), amitryptylina w 14 (3,1%).

Analizując profil ndl najczęściej obserwowano reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego 96 (29,3%), reakcje neurologiczne i psychiczne 72 (20,0%), ze strony nerek i układu moczopłciowego 50 (15,2%), hematologicznego 35 (10,7%). Ze 328 ndl aż 286 (87,2%) oceniono jako możliwe do uniknięcia, a 169 (88,5%) to przypadki, w których można było zapobiec konieczności hospitalizacji. Z 191 przyjęć do szpitala 178 (93,2%) ndl ustąpiło i pacjenci wrócili do zdrowia, w 4 przypadkach (2,1%) ndl zakończyły się zgonem pacjenta, a w 9 przypadkach (4,7%) dalsze losy pacjenta były nieznane, ponieważ chorzy zostali przeniesieni do innych szpitali. Przypadki zakończone śmiercią pacjenta wynikały z toksycznego działania digoksyny, pancytopenii po aspirynie podawanej w połączeniu z innymi lekami (metotreksat, hydrochlorochina), hipotensji wywołanej podaniem leku moczopędnego, inhibitora ACE (perindopril) i beta adrenolityku (karwedilol) oraz ostrej niewydolności nerek związanej z podaniem inhibitora ACE (fosinopril) i leku moczopędnego (indapamid). Chory przyjęty z powodu zatrucia digoksyną zmarł na skutek zapalenia płuc, a pacjent z pancytopenią w wyniku niewydolności wielonarządowej. Pacjent hospitalizowany z powodu niedociśnienia zmarł z powodu arytmii. Niewydolność wielonarządowa stała się przyczyną zgonu chorego hospitalizowanego z powodu ostrej niewydolności nerek.

Ze stwierdzonych 181 interakcji lekowych 82 z nich (42,0%) spowodowało ndl wymagające leczenia szpitalnego. Interakcje objawiły się m.in. splątaniem wywołanym podaniem kilku antydepresantów, niedociśnieniem wywołanym przez środki obniżające ciśnienie tętnicze, krwawienia spowodował klopido-grel i aspiryna, niewydolność nerek jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i leku moczopędnego [5].

Jednym z powodów ndl u osób starszych są błędy w podaniu leku. Niewłaściwe przepisanie leku definiowane jest jako zaordynowanie leku, jeżeli ryzyko ndl przeważa nad potencjalnymi korzyściami z leczenia, w szczególności gdy istnieją bezpieczniejsze warianty terapii.

Trzeba wiedzieć, których leków lepiej unikać oraz ja-

kie objawy występujące u chorego powinny spowodować przerwanie leczenia i ewentualną jego zmianę.

Jedną z przyczyn ndl jest brak właściwego monitorowania terapii. Niestety, nie wszystkie ndl można przewidzieć, a ndl u osób starszych mogą mieć poważniejsze konsekwencje, w tym konieczność hospitalizacji. Dlatego też właściwa kontrola pacjentów ma większe znaczenie w przypadku pacjentów sędziwych, zwłaszcza, gdy cierpią oni na kilka chorób i przyjmują wiele leków. Leki, których stosowanie wymaga regularnego monitorowania, są też najczęstszą przyczyną hospitalizacji.

Błędy prowadzące do ndl mogą się zdarzyć podczas odczytywania recepty, wydawania, podaniu leku. Błędy w podaniu leku stanowią około 26 % ogólnej liczby wszystkich ciężkich ndl wynikających z błędów na którymś z etapów terapii.

Dwa badania dotyczące leczenia szpitalnego wykazały, że 11,5-19% podań obarczonych było błędem, a od 3,1 do 7% błędów mogło potencjalnie przynieść szkody pacjentowi. Większość (97%) błędów popełniają sami pacjenci podczas przyjmowania leków w domu. Błędy polegają na przyjęciu podwójnej dawki, niewłaściwej dawki, przyjęcia niewłaściwego leku, niewłaściwą drogą, w nieprawidłowym czasie. Błędy przy wydawaniu leku z apteki stanowią 2,26%.

Przytoczone dane dotyczą ośrodków zagranicznych, ale odzwierciedlenie podobnych sytuacji klinicznych możemy znaleźć w ubiegłorocznych zgłoszeniach ndl, jakie napłynęły do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji.

Wśród leków, które wywołały ndl wymagające hospitalizacji starszych pacjentów były m.in. leki przeciwwązkowe.

Dwa przykładowe przypadki dotyczyły stosowania enoksaparyny.

Pierwsze ze zgłoszeń, przekazane przez lekarza specjalistę chorób wewnętrznych i chorób płuc, opisywało sytuację kliniczną pacjentki w wieku 83 lat, która z powodu żyłnej choroby zakrzepowozatorowej przyjmowała podskórnie enoksaparynę w dawce 80 mg dwa razy na dobę. W ósmej dobie u chorej zdiagnozowano krwiak zaotrzewnowy z następczą niedokrwistością pokrwotoczną. Krew wymagał zaopatrzenia chirurgicznego. Lekarz ocenił powikłanie jako ciężkie, zagrażające życiu. Była to reakcja spodziewana (opisana w charakterystyce produktu leczniczego).

Drugi przypadek nadesłany przez farmaceutę, doty-

czył pacjentki w wieku 86 lat, z zatorowością płucną leczoną enoksaparyną podawaną podskórnie w dawce 60 mg dwa razy na dobę. Chora przyjmowała też warfarynę w dawce 5 mg na dobę oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg na dobę. W dziewiątej dobie leczenia u kobiety zdiagnozowano olbrzymi krwaki w powłokach brzusznych, który zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Reakcję oceniono jako ciężką, spodziewaną. Wszystkie stosowane leki mogły przyczynić się do powstania krwaka.

Dwa przykładowe zgłoszenia opisywały konsekwencje podawania acenokumarolu.

Jeden z opisów, przekazany przez specjalistę chorób wewnętrznych, dotyczył pacjenta w wieku 69 lat, który z powodu migotania przedsionków zażywał acenokumarol w dawce 1 mg na dobę. U chorego wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji. Była to reakcja ciężka, spodziewana.

Podobny przypadek dotyczył pacjenta w wieku 81 lat leczonego acenokumarolem w dawce 1-4mg z powodu migotania i trzepotania przedsionków. U chorego wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji. Dodatkowym czynnikiem mogącym u tego pacjenta przyczynić się do wystąpienia krwawienia była przebyta choroba wrzodowa. Reakcja także w tym przypadku oceniona została jako ciężka i spodziewana.

Dwa przykładowe zgłoszenia dotyczyły stosowania warfaryny.

Pierwszy przypadek, zgłoszony przez lekarza, opisywał powikłania u 87 letniej pacjentki z migotaniem i trzepotaniem przedsionków, leczonej około pół roku warfaryną w dawce 1,5 mg na dobę. U pacjentki wystąpił masywny wylew krwawy obejmujący kończynę górną prawą, prawą pierś z obrzękiem w/w części ciała i bolesnością. Ndl wymagało hospitalizacji. Zakwalifikowane zostało jako ciężkie i spodziewane.

Drugi przypadek, zgłoszony przez lekarza specjalistę chorób wewnętrznych, opisuje konsekwencje stosowania warfaryny u 76 letniego pacjenta z migotaniem i trzepotaniem przedsionków. Chory zażywał przez około 1 miesiąc warfarynę w dawce 5 mg. U mężczyzny wystąpił krwiomocz i krwioplucie. Mężczyzna stosował też inne leki, w tym kwas acetylosalicylowy, ramipril, bisoprolol, rosuwastatynę i pantoprazol. Reakcję oceniono jako ciężką (hospitalizacja) i spodziewaną.

Dwa przykładowe zgłoszenia dotyczyły rywaroksabanu.

Pierwszy przypadek, przekazany przez lekarza neurologa, opisywał udar krwotoczny prawej półkuli mózgu i zgon w mechanizmie wgłobienia wywołanego obrzękiem mózgu w przebiegu krwotoku u kobiety w wieku 74 lat. Chora otrzymywała rywaroksaban w dawce 20 mg na dobę, z powodu napadowego migotania przedsionków. Pacjentka leczona był również z powodu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej. Chora miała wszczepiony stymulator serca. W zgłoszeniu nie podano jakie inne leki przyjmowała. INR w chwili przyjęcia do szpitala wynosił 1,66, APTT 57,4 s przy wartości normy 38,4 s, płytki krwi 12 G/l.

Krwawienia, w tym udar krwotoczny jest spodziewanym, ciężkim działaniem niepożądanym dla rywaroksabanu

Drugi przypadek, opisany przez lekarza neurologa, również zakończony zgonem, dotyczył pacjenta w wieku 85 lat, leczonego od kilku miesięcy rywaroksabanem w dawce 20 mg na dobę, prawdopodobnie z powodu migotania przedsionków. U chorego wystąpił krwotok z przewodu pokarmowego, ze strony przewodu słuchowego zewnętrznego lewego oraz podspojówkowo prawego oka. W przebiegu krwotoku wystąpiła ostra niewydolność nerek i udar niedokrwienny pnia mózgu. U pacjenta wcześniej występowała przewlekła choroba nerek w stadium 4, co stanowiło ryzyko krwotoczne, w wywiadzie zapalenie żołądka.

Pięć przykładowych zgłoszeń dotyczyły ndl po dabigatranie

Pierwszy przypadek, zgłoszony przez lekarza geriatrę, opisywał krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentki w wieku 86 lat, która stosowała dabigatran z powodu migotania przedsionków. Lekarz ocenił powikłanie jako zagrażające życiu. Czynnikiem obciążającymi była choroba nowotworowa i związane z tym wyniszczenie organizmu chorej.

Drugi przypadek, przesłany przez lekarza chorób wewnętrznych, dotyczył 75-letniego pacjenta przyjmującego od blisko 3 miesięcy dabigatran w dawce 300 mg na dobę z powodu migotania i trzepotania przedsionków. U chorego wystąpił krwiomocz. Lekarz ocenił reakcję jako ciężką (stała się powodem leczenia szpitalnego).

Trzeci przypadek, opisany przez lekarza, związany był z podawaniem od tygodnia dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 86-letniej kobiecie z powodu migotania i trzepotania przedsionków. U chorej wystąpił krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego wymagający hospitalizacji i podania

leków przeciwzakrzepowych i przetoczenia 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Stanem, który również mógł przyczynić się do wystąpienia krwawienia były polipy jelita grubego.

Lekarz ocenił ndl jako ciężkie.

Czwarty przypadek, nadesłany przez lekarza, opisywał powikłania zakończone zgonem. Pacjent lat 70 z marskością wątroby i zaburzeniami krzepnięcia przyjmował dabigatran w dawce 150 mg z nieznanego powodu. Nie jest również znany czas podawania leku. Oprócz dabigatranu chory stosował metoprolol, spironolakton i betahistynę. Mężczyzna został przyjęty do szpitala w stanie ciężkim, bez kontaktu, z masywnym krwotokiem do światła przewodu pokarmowego, który stał się przyczyną zgonu. Na zaburzenia krzepnięcia mogło mieć wpływ stosowanie dabigatranu.

Piąte zgłoszenie, przekazane przez lekarza kardiologa, dotyczyło kobiety w wieku 82 lat, po udarze, stosującej od miesiąca dabigatran w dawce 300 mg na dobę. U pacjentki wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego i wylewy podskórne. Lekarz ocenił ndl jako ciężkie.

Krwawienia są reakcją spodziewaną dla dabigatranu.

Grupą leków, która miała związek z hospitalizacją starszych pacjentów w roku 2016 były także antybiotyki.

Jednym z opisanych przypadków, zgłoszonych przez lekarza, było stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym u pacjentki w wieku 72 lata, z powodu zapalenia oskrzeli. W szóstej dobie antybiotykoterapii u chorej wystąpiła uogólniona osutka polekowa, będąca przyczyną hospitalizacji. Było to ciężkie, spodziewane ndl.

Podobny przypadek dotyczył, opisanego przez lekarza dermatologa, powikłania po stosowaniu tego samego antybiotyku, u 86-letniej pacjentki, z powodu infekcji dróg moczowych. U chorej w 5 dobie leczenia wystąpił świąd i zmiany rumieniowe na skórze obwodowej. Reakcja oceniona została jako ciężka ze względu na hospitalizację.

Kolejne przypadki związane były z podawaniem klindamycyny.

Jeden, opisany przez lekarza dotyczył uogólnionej osutki polekowej, wymagającej hospitalizacji. Antybiotyk podawano 73-letniej pacjentce, przez 9 dni w dawce 3 razy 300 mg, z powodu zapalenia okostnej. Reakcja oceniona została jako ciężka i spodziewana.

Drugi przypadek, nadesłany przez lekarza, dotyczył

stosowania leku w dawce 2 razy 300 mg na dobę, również we wskazaniu stomatologicznym- zapalenie żuchwy u 86 letniej pacjentki. U chorej w 5 dobie leczenia wystąpiła osutka, będąca powodem leczenia szpitalnego. Ndl było zatem ciężkie. Osutka jest ndl opisanym w informacji o leku, jest to więc reakcja spodziewana.

Jeden z opisów, zgłoszonych przez lekarza wymienił świąd i drobnoplamistą osutkę barwy czerwonej u chorego w wieku 65 lat, leczonego ciprofloksacyną z powodu kaszlu i gorączki. Zgłoszenie oceniono jako spodziewane i ciężkie.

Kolejny przypadek, zgłoszony przez lekarza, to wstrząs anafilaktyczny po podaniu doksycyliny w dawce 200 mg dwa razy na dobę, z powodu ostrego zapalenia krtani i tchawicy, który wystąpił u 63-letniej pacjentki. Wstrząs anafilaktyczny jest ciężkim spodziewanym ndl dla tego antybiotyku.

Kolejne zgłoszenie, związane ze stosowaniem antybiotyków, przesłane przez lekarza chirurga, dotyczyło 86-letniej pacjentki, której podano cefuroksym w dawce 1,5 g z powodu niedrożności jelit. U chorej nastąpiło zatrzymanie oddechu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego. U kobiety w przeszłości występowała reakcja nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Wstrząs anafilaktyczny jest reakcją spodziewaną dla tego antybiotyku.

Przyczyną hospitalizacji pacjentów w podeszłym wieku były także leki innych grup.

Między innymi w ubiegłym roku Departament otrzymał zgłoszenia związane ze stosowaniem karbamazepiny.

W jednym opisie lekarz wymienił jako ndl rozsiane zmiany rumieniowo-obrzękowe, zlokalizowane na skórze tułowia, kończyn górnych i dolnych, u 65 letniej pacjentki leczonej od 3 tygodni karbamazepiną w dawce 400 mg na dobę, z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego. Działanie ze względu na konieczność hospitalizacji oceniono jako ciężkie. Jest to reakcja spodziewana dla karbamazepiny.

W innym przypadku uogólniona osutka polekowa wystąpiła po podaniu karbamazepiny u pacjentki leczonej przez 10 dni z powodu niespecyficznego zmian w EEG. Lekarz zgłaszający ocenił reakcję jako ciężką.

Kolejny przypadek dotyczył hospitalizacji spowodowanej powikłaniami po stosowaniu metamizolu. Zgłoszenie, przekazane przez pielęgniarkę, opisywało drętwienie, obrzęk języka, pokrzywkę na ciele,

zaczernienie dłoni u 76 letniego mężczyzny, który otrzymał metamizol w iniekcji z powodu bólu towarzyszącego kolce nerkowej. Pacjent otrzymał też leki rozkurczowe (drotawerynę, fenpiwerynę z metamizolem i pitofenonem, butylobromek hyoscyny). Było to spodziewane, ciężkie działanie niepożądane.

Ciężkim, spodziewanym dla całej klasy statyn była rhabdomyoliza z ciężkim uszkodzeniem nerek po zastosowaniu rosuwastatyny. Przypadek, zgłoszony przez lekarza nefrologa, dotyczył 76-letniej pacjentki leczonej przez kilka miesięcy rosuwastatyną w dawce 0,04 g na dobę z powodu przewlekłej, niedokrwiennej choroby serca. Reakcja została oceniona jako ciężka, spodziewana.

Jedno zgłoszenie opisywało powikłania po ibrutynibie, stosowanym przez pół roku u mężczyzny w wieku 65 lat, chorego na przewlekłą białaczkę limfocytową. U pacjenta wystąpiły liczne owrzodzenia skóry o charakterze piodermii zgorzelinowej. Owrzodzenie, w tym piodermia są działaniami niespodziewanymi. W bazie EudraVigilance dotychczas odnotowano 11 przypadków owrzodzenia skóry, nie odnotowano jednak piodermii zgorzelinowej po preparatach ibrutynibu. Związek czasowy przemawia za istnieniem związku przyczynowo-skutkowego między podaniem leku a opisaną reakcją. Lekarz, który przekazał opis zaklasyfikował reakcję jako ciężką.

Kolejne zgłoszenie dotyczyło leczenia olanzapiną w dawce 5 mg na dobę, 65-letniego mężczyzny. Przyczyną podawania leku była schizofrenia. Zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy to bardzo często występujące działania niepożądane po olanzapinie. Może ona także powodować przejściową chorobę zakrzepowo-zatorową. Jeśli doszło u pacjenta do zakrzepu tętnicy wieńcowej, mogło to stać się przyczyną zawału serca.

Cztery zgłoszenia opisywały ndl związane ze stosowaniem podawanego w iniekcji doszklistkowej afliberceptu. Miały one podobny charakter, ale nasilenie objawów było różne.

W pierwszym przypadku lek w dawce 2 mg/0,05 ml podawano 63 letniej pacjentce ze zwyrodnieniem płamki i bieguna tylnego. Po czwartej iniekcji, od razu po podaniu leku, wystąpiło znaczne pogorszenie widzenia i ból, które w ciągu doby powoli ustąpiły. Przy wcześniejszych iniekcjach nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. Reakcja okazała się przemijająca.

W drugim przypadku, o cięższym przebiegu w trzeciej dobie po podaniu iniekcji w tej samej dawce i w tym

samym wskazaniu co w/w, pacjentka lat 78, zgłaszała znaczne pogorszenie widzenia i ból, które nasilały się w czasie. W badaniu stwierdzono objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej (poziom ropy w komorze przedniej, zapalenie w komorze ciała szklonego oraz przymglenie rogówki) i obniżenie ostrości wzroku do ruchów ręki przed okiem. Chora w trybie nagłym została skierowana i przyjęta do kliniki okulistycznej. Włączono miejscowe leki przeciwzapalne, jednak ze względu na stale pogarszający się stan miejscowy w kolejnym dniu wykonano operację łączącą usunięcie soczewki z wszczępieniem sztucznej soczewki oraz pars plana witrektomię z pobraniem materiału na badania mikrobiologiczne. Z pobranego materiału nie wyhodowano drobnoustrojów. Była to 4. iniekcja afliberceptu. Wcześniej nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. W chwili przyjęcia zgłoszenia chora była w trakcie leczenia objawów. Lekarz ocenił działanie niepożądane jako ciężkie (hospitalizacja lub jej przedłużenie). Jest to działanie spodziewane.

W trzecim zgłoszeniu opisano podanie afliberceptu w dawce 2mg/0,05 ml, 89-letniej pacjentce ze zwyrodnieniem płamki i bieguna tylnego. W ósmej dobie po podaniu iniekcji pacjentka zgłaszała znaczne pogorszenie widzenia i ból, które nasilały się w czasie. W badaniu stwierdzono objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej i obniżenie ostrości wzroku do liczenia palców przed okiem. Pacjentkę w trybie nagłym skierowano i przyjęto do kliniki okulistycznej. Podano doszklistkową iniekcję antybiotyków, jednak ze względu na stale pogarszający się stan miejscowy w kolejnym dniu wykonano operację pars plana witrektomię z pobraniem materiału do badania mikrobiologiczne. Z pobranego materiału z worka spojówkowego nie wyhodowano drobnoustrojów. Materiał z ciała szklonego był w trakcie przekazania przypadku do analizy. Była to 4. iniekcja afliberceptu, wcześniej nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. W czasie oceny przypadku pacjentka była w trakcie leczenia objawów. Lekarz ocenił działanie niepożądane jako ciężkie.

Kolejny przypadek dotyczył podania leku w tym samym wskazaniu i dawce 85 letniej kobiecie. Od razu po podaniu iniekcji pacjentka zgłaszała znaczne pogorszenie widzenia i ból, które nasilały się w czasie. W drugiej dobie po iniekcji stwierdzono objawy zapalenia wnętrza gałki ocznej (poziom ropy w komorze przedniej, zapalenie w komorze ciała szklonego oraz przymglenie rogówki) i obniżenie ostrości wzroku do wątpliwego poczucia światła. Pacjentka w trybie nagłym została skierowana i przyjęta

do kliniki okulistycznej. W tym dniu podano doszkliskowo antybiotyki, jednak ze względu na stale pogarszający się stan miejscowy wykonano operację pars plana witrektomię z pobraniem materiału na badania mikrobiologiczne. Z pobranego materiału nie wyhodowano drobnoustrojów. Była to 4. iniekcja afliberceptu, wcześniej nie występowały u pacjentki takie dolegliwości. W wywiadzie pacjentka podała reakcje anafilaktyczne po niektórych lekach. W chwili nadesłania zgłoszenia chora była w trakcie leczenia objawów. Lekarz ocenił działanie niepożądane jako ciężkie.

Departament otrzymał też dwa zgłoszenia o ndl, które wystąpiły po zastosowaniu allopurinolu.

Jeden opis wymieniał jako ndl uogólnioną osutkę polekową u 65 letniej kobiety, leczonej allopurinolem w dawce 2 razy 100 mg, z powodu podwyższenia stężenia kwasu moczowego. Reakcja skórna wystąpiła w 15 dobie przyjmowania leku. Oceniona została jako ciężka - stała się przyczyną hospitalizacji. Osutka polekowa to znane działanie dla allopurinolu.

Drugi przypadek także dotyczył reakcji skórnych. Były to zmiany bardzo liczne, zlewne, rumieniowo-obrzękowe, zlokalizowane na twarzy, szyi, tułowiu, kończynach górnych i dolnych z towarzyszącym silnym świądem. Lekarz opisujący objawy zlecił pacjentowi lat 72 stosowanie allopurinolu w dawce 100 mg z powodu podejrzenia dny moczanowej. Ndl wystąpiło w ok. 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii. Ze względu na konieczność hospitalizacji reakcja oceniona została jako ciężka.

Pojedyncze zgłoszenia opisywały reakcje po stosowaniu dwóch leków do ssania, z których jeden zawierał substancję antyseptyczną dichlorowodorek cetylpirydyny i znieczulającą miejscowo - chlorowodorek lidokainy oraz drugi produkt zawierający alkohol 2,4-dichlorobenzylowy oraz amyloetakrezol. Opis przypadku przygotował lekarz i dotyczyło ono 87 – letniego mężczyzny, który z powodu bólu gardła stosował dwa preparaty do ssania. Następnego dnia u pacjenta wystąpiła uogólniona osutka skórna, będąca powodem hospitalizacji. Zgłoszenie zostało zaklasyfikowane przez lekarza, jako ciężkie (hospitalizacja lub jej przedłużenie).

W przypadku obu leków opisane reakcje były spodziewane.

Rozsiane zmiany rumieniowo-żółtaczające ze świądem wystąpiły u 78 letniego mężczyzny, który zażywał preparat złożony, zawierający paracetamol, guajafazyne i chlorowodorek fenylefryny z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Chory stosował

lek przez 4 doby, a w siódmej dobie rozwinęły się zmiany skórne, które stały się powodem hospitalizacji. Była to reakcja ciężka (hospitalizacja) i spodziewana (dla paracetamolu i guajafazyny).

Przekazano także jedno zgłoszenie, również dotyczące osutki, tyle że spowodowanej zastosowaniem innego leku – meloksikamu w dawce 15 mg na dobę. Produkt zażywał, z powodu zwyrodnienia stawów kręgosłupa, 62 letni mężczyzna. Po przyjęciu 3 dawek leku rozwinęła się reakcja skórna wymagająca hospitalizacji. Opisane ndl było ciężkie i spodziewane.

Ostatni omawiany opis przypadku dotyczył produktu dezynfekcyjnego zawierającego 2-propanol, 1-propanol i 2-biphenyloł.

Zgłoszenie zostało przesłane przez anestezjologa. Dotyczyło mężczyzny w wieku 66 lat. Pacjent został znieczulany przewodowo do protezoplastyki kolana. Plecy dezynfekowano preparatem o w/w składzie, który stosowano zgodnie z instrukcją. U pacjenta wystąpiły na pośladkach głębokie oparzenia prawdopodobnie chemiczne, gdyż inne czynniki zostały wykluczone. Osoba zgłaszająca oceniła działanie jako ciężkie. Pacjent w chwili przesłania zgłoszenia był w trakcie leczenia objawów.

Głębokie oparzenia to działanie niespodziewane dla tego produktu, nie ujęte w jego ChPL.

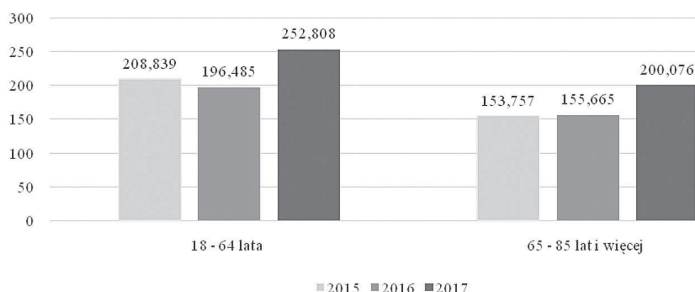
Istnieje związek czasowy między podaniem w/w leków, a wystąpieniem działań niepożądanych u pacjenta.

Jak już wielokrotnie wspominaliśmy z przekazywanych do Departamentu opisów przypadków trudno wyciągać wiążące wnioski, czy dopatrywać się jakichś zależności i tendencji. Mimo stale zwiększającej się liczby zgłoszeń jest ich ciągle mało. Opisane przypadki dotyczące starszych osób hospitalizowanych z powodu ndl stanowią 1,16% ogólnej liczby zgłoszeń przekazanych w 2016 roku w ramach monitorowania spontanicznego. Warto je może być przytoczyć nie w związku z porównaniem danych statystycznych, ale by pokazać konkretnych pacjentów, którzy doświadczyli niepożądanych działań leków. Ktoś powiedział, że „statystyka to też ludzie, tylko nie widać ich łez”. Jest w tym dużo prawdy. Los jednostki zawsze silniej przemawia do wyobraźni odbiorcy. Nikt nie chciałby się znaleźć w sytuacji tych chorych. Stąd podejmowane kroki by ograniczyć do minimum przypadki powikłań, w tym tych wynikających z błędów.

Warto też pamiętać, że opisy przypadków ndl gromadzonych w bazach danych dotyczą przede wszystkim osób starszych. Widać to dobrze na poniższych wykresach.

Przegląd danych dotyczących niepożądanych działań leków zgłaszanych do europejskiej bazy zgłoszeń Eudravigilance, z podziałem na grupy wiekowe 18–64 lata oraz 65–85 lat i więcej

Na wykresie przedstawiono dane dotyczące zgłaszalności działań niepożądanych w grupie wiekowej 65–85 lat i więcej na przestrzeni trzech lat (w przypadku 2017 r. zostały przedstawione dane do dnia 27.11.2017 łącznie). Dla porównania zamieszczono dane dotyczące zgłaszalności w młodszej grupie wiekowej. Dane pochodzą z europejskiego systemu EVDAS (Eudravigilance data analysis system), dotyczą zgłoszeń spontanicznych bez względu na to, czy związek przy-



Wykres 1 Liczba zgłoszonych przypadków działań niepożądanych do europejskiej bazy danych Eudravigilance w grupach wiekowych, w ciągu trzech lat.

czynowo-skutkowy pomiędzy podaniem leku a wystąpieniem działania niepożądanego istniał czy nie.

Liczba opisów przypadków dotyczących działań niepożądanych leków wzrasta z roku na rok równocześnie w obu grupach wiekowych. Dodatkowo, większa liczba zgłoszeń dotyczyła kobiet.

W 2017 r. największa liczba zgłoszeń w grupie wiekowej 65–85 lat i starszych, dotyczyła zaburzeń o charakterze naczyniowym (vascular disorders – 60 768 zgłoszeń), zaburzeń ogólnoustrojowych i w miejscu podania leku (general disorders and administration site conditions – 58 686 zgłoszeń), zaburzeń ze strony układu nerwowego (nervous system disorders – 47 672 zgłoszenia), zaburzeń układu pokarmowego (gastrointestinal disorders – 45 706 zgłoszeń), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (respiratory, thoracic and mediastinal disorders – 38 107 zgłoszeń), urazów, zatruc oraz powikłań proceduralnych (injury, poisoning and procedural complications – 36 295 zgłoszeń), zaburzeń pracy serca (cardiac disorders – 33 060 zgłoszeń), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (skin and subcutaneous tissue disorders – 32 275 zgłoszeń) (Tabela 1).

Dla porównania, w grupie wiekowej 18–64 lata w 2017 r. dominują zaburzenia ogólnoustrojowe

i wynikające z reakcji w miejscu podania leku (88 220 zgłoszeń), zaburzenia układu nerwowego (67 609 zgłoszeń), zaburzenia układu pokarmowego (55 940 zgłoszeń), zaburzenia naczyniowe (55 686 zgłoszeń), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (53 329 zgłoszeń), urazy, zatrucia i powikłania będące konsekwencją zastosowanej procedury (52 413 zgłoszeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (43 343 zgłoszeń) oraz zaburzenia psychiczne (42 286 zgłoszeń).

W 2016 r. tendencja zgłaszalności w kontekście układu narządów, w zakresie którego wystąpiło działanie niepożądane, nie różni się znacząco w porównaniu z rokiem 2017. Największa liczba zgłoszeń w grupie wiekowej 65–85 lat i starszej, także dotyczyła zaburzeń o charakterze naczyniowym (49 935 zgłoszeń), zaburzeń ogólnoustrojowych i wynikających z reakcji miejscowej (43 951 zgłoszeń), zaburzeń ze strony układu nerwowego (37 016 zgłoszeń), zaburzeń układu pokarmowego (35 390 zgłoszeń). W dalszej kolejności najczęściej zgłaszano zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (29 220 zgłoszeń), urazy, zatrucia oraz powikłania będące konsekwencją zastosowanej procedury (28 641 zgłoszeń), zaburzenia pracy serca (25 406 zgłoszeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (22 101 zgłoszeń).

Jak już wspomniano, przyczyną ndl czy niepowodzenia leczenia może być niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. Dotyczy to zwłaszcza leczenia chorób przewlekłych, gdzie blisko 50% starszych pacjentów nie stosuje się do wskazówek lekarza w odniesieniu do co najmniej 1 leku. W USA około 1/3 przyjęć do szpitala z powodów lekowych wynika z braku stosowania się do zaleceń lekarza, 5% przyjęć do szpitala to wynik niepowodzenia leczenia i 1% odstawienia leku, będących wynikiem tego zjawiska. Wpływ na to ma wiele czynników – konieczność przyjmowania wielu leków, skomplikowany schemat ich stosowania, występowanie ndl oraz choroby – depresja, demencja, zaawansowany wiek pacjenta, jego zdolności rozumienia, status socjoekonomiczny, niesprawność, wiedza o swojej chorobie, system opieki zdrowotnej – koszty leków, utrudniony dostęp do lekarza, właściwa edukacja pacjentów przez osoby wykonujące zawód medyczny. Przyczyną zaniechania leczenia może być niedostrzeżenie przez pacjenta objawów i skutków własnej choroby (np. nadciśnienia tętniczego).

Zgromadzone wyniki wskazują na wagę problemu. Dotyczy to zarówno szkód dla pacjenta – pogorszenie stanu jego zdrowia, a w skrajnych przypadkach

Tabela 1. Liczba zgłoszonych w 2017 r. przypadków działań niepożądanych w zależności od układu narządów jakiego dotyczyło zgłoszenie.

Reakcje (SOC – System Organ Class)*	Liczba przypadków (count cases)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (blood and lymphatic system disorders)	20 919
Zaburzenia serca (cardiac disorders)	33 060
Zaburzenia wrodzone, rodzinne, genetyczne (congenital, familial and genetic disorders)	583
Zaburzenia ucha i błędnika (ear and labyrinth disorders)	3 282
Zaburzenia endokrynne (endocrine disorders)	6 188
Zaburzenia oka (eye disorders)	8 865
Zaburzenia układu pokarmowego (gastrointestinal disorders)	45 706
Zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z podaniem leku (general disorders and administration site conditions)	58 686
Zaburzenia wątrobowe (hepatobiliary disorders)	7 568
Zaburzenia systemu immunologicznego (immune system disorders)	20 863
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze (infections and infestations)	24 883
Urazy, zatrucia, powikłania będące wynikiem zastosowanej procedury (injury, poisoning and procedural complications)	36 295
Zaburzenia metaboliczne oraz żywienia (metabolism and nutrition disorders)	22 937
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (musculoskeletal and connective tissue disorders)	25 776
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy (neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps))	13 628
Zaburzenia układu nerwowego (nervous system disorders)	47 672
Reakcje wynikające z wad produktu (product tissues)	2 737
Zaburzenia psychiczne (psychiatric disorders)	19 641
Zaburzenia nerek i dróg moczowych (renal and urinary disorders)	17 252
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (reproductive system and breast disorders)	5 310
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	38 107
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (skin and subcutaneous tissue disorders)	32 275
Reakcje wynikające z zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych (surgical and medical procedures)	4 959
Zaburzenia naczyniowe (vascular disorders)	60 768

*Pojęcia medyczne w systemach Eudravigilance oraz EVDAS (Eudravigilance Data Analysis System) kodowane są na podstawie słownika MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Jest to potwierdzony klinicznie, międzynarodowy słownik terminologii medycznej, według którego pojęcia medyczne kodowane są na kilku poziomach – od najbardziej ogólnego do najbardziej szczegółowego (np. SOC – Blood and lymphatic system disorders – HLGT (High level Group Term) Anemias nonhaemolytic and marrow depression – HLT (High Level Term) Anaemias NEC – PT (Preferred Term)/LLT (Lowest Level Term) Anaemia).

zgonu jak i obciążenia budżetu wynikającego z kosztu dodatkowych hospitalizacji. Należy więc podjąć kroki w celu ograniczenia tego zjawiska. Działania należy podjąć na różnych płaszczynach:

- poświęcenia większej uwagi zagadnieniom leczenia ludzi starszych w czasie studiów medycznych. Obok zagadnień dotyczących właściwego przepisywania leków i zwrócenia większej uwagi na czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia ndl, a także regularne monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zalecanej terapii;
- należy zwrócić uwagę nie tylko na przepisane leki, ale również na te dostępne bez recepty i stosowane dodatkowo przez chorych, w tym na leki roślinne;
- powinno się wziąć pod uwagę zdanie pacjenta, dowiedzieć się jakie ma oczekiwania i sprawdzać w jaki sposób leki wpływają na jakość jego życia;
- bardzo ważne jest zidentyfikowanie ndl - gdy ono wystąpi i nie przyniosło jeszcze istotnych konsekwencji klinicznych;
- jeżeli jest to możliwe, zastąpić leczenie farmakologiczne innymi formami terapii,

- jeżeli tylko jest to możliwe, należy unikać sytuacji gdy ndl występujące po zastosowaniu jednego zaordynowanego leku musimy leczyć kolejnym lekiem - by nie doprowadzić do swoistej kaskady przepisywania leków;
- niezwykle istotną rolę może odegrać lekarz rodzinny, który posiadałby wiedzę o leczeniu pacjenta nie tylko przez siebie, a także innych specjalistów - jeżeli zaszła potrzeba takiego leczenia;
- warto byłoby zawierać w informacji o leku (np. charakterystyce produktu leczniczego) wyraźny przekaz o możliwości stosowania leku u pacjentach w wieku podeszłym – nie tylko w kontekście dostosowania dawki – jeżeli zachodzi taka potrzeba, ale też zwrócenia uwagi jakie współtowarzyszące choroby/dolegliwości pozwalają lub wykluczają przepisanie leku. Równie ważne jest zawarcie informacji jaki stan kliniczny lub wyniki badań upoważniają do przerwania leczenia;
- celowe byłoby tworzenie osobnych baz danych poświęconych farmakoterapii pacjentów w podeszłym wieku, zawierających listy leków, których chorzy tej populacji nie powinni stosować, listy leków zalecanych – leków pierwszego wyboru, leków, które można stosować pod warunkiem, że pacjent spełnia konkretne kryteria, ostrzeżeń kiedy należy przerwać stosowanie leku.

Prowadzenie takich baz, zawierających sprawdzoną, niezależną, naukową informację o leku ułatwiłoby lekarzowi podejmowanie decyzji. Oczywiście pod warunkiem by taka baza była łatwo dostępna i byłaby uważana przez środowisko za wiarygodne źródło informacji [4].

Piśmiennictwo:

1. Enhancing the use of scientific evidence to judge the potential benefits and harms of medicines June 2017 The Academy of Medical Sciences
2. Cadogan C.A et al.: Appropriate Polypharmacy and medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf* (2016) 39:109-116
3. Uppsala Reports –Covering the world of pharmacovigilance July 2017, Issue 76, 18
4. Fabio Salvi et al. Adverse Drug Events as a Cause of Hospitalization in Older Adults. *Drug Safety* 2012; 35 Suppl, 1: 29-45
5. Nibu Parameswaran Nair et al. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalization in Elderly Australians: A Prospective Cross-Sectional Study in Two Tasmanian Hospitals. *Drug Saf* published online 06 April 2017

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

Agata Maciejczyk

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

Proces podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa na przykładzie gadolinowych środków cieniujących

Decision making in pharmacovigilance in the case of gadolinium containing contrast agents

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: gadolinowe środki cieniujące, nerkopochodne włóknienie układowe, kumulacja gadolinu w mózgu

Streszczenie: Omówiono zebrane dane i podejmowane działania, które doprowadziły do podjęcia decyzji o ograniczeniu stosowania części gadolinowych środków kontrastowych oraz zawieszenia ważności pozwoleń dla innych.

Key words: gadolinium containing contrast agents, nephrogenic systemic fibrosis, accumulation of gadolinium in brain

Summary: This article describes the results of discussion about the collected data and undertaken activities, the decision of restricted the use of some linear gadolinium agents and suspend the authorisation of the others

W ostatnich latach przedmiotem obrad Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) były gadolinowe środki cieniujące [1].

W pierwszej kolejności, w roku 2010, wykryto związek pomiędzy stosowaniem środków kontrastowych tej grupy a rozwojem nerkopochodnego włóknienia układowego (nephrogenic systemic fibrosis - NSF).

Ostatnio oceniano konsekwencje gromadzenia się gadolinu w mózgu.

Gadolinowe środki kontrastowe (gadolinium containing contrast agents – GdCA), jako tzw. środki pozytywne wykorzystywane są w badaniu rezonansem magnetycznym (magnetic resonance imaging - MRI) do wzmocnienia sygnału pochodzącego z narządu lub tkanek. Można je podzielić na podstawie budowy cząsteczek na liniowe (gadodiamid, kwas gadopentetowy, kwas gadobenowy, kwas gadoksetowy, gadowersetamid) oraz pierścieniowe (gadoteridol, gadobutrol, kwas gadoterowy).

Wszystkie GdCA to chelaty gadolinu, pierwiastka należącego do grupy lantanowców. Gadolin najchętniej tworzy kompleksy z ligandami zawierającymi tlen, jako donor pary elektronowej. Obecnie wszystkie kompleksy gadolinu, stosowane w diagnostyce medycznej są dziewięciokoordynacyjnymi chelatami, w których ligand zajmuje osiem miejsc, a dziewiąte jest uzupełniane przez cząsteczkę wody.

Podstawowy podział związków kontrastowych zbudowanych na bazie gadolinu obejmuje środki zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe. Środki kontrastowe zewnątrzkomórkowe służą do badania przepływu tkankowego. Ich nazwa bierze się z mechanizmu działania - nie mają one właściwości wnikania do komórek. Ulegają swobodnej perfuzji przez narządy.

Wewnątrzkomórkowe środki cieniujące wnikają do komórek wiążąc się z białkami. Środki te charakteryzują się swoistym powinowactwem do określonych typów komórek. Znajdują zastosowanie w diagnostyce guzów, zmian zapalnych i niedokrwienia, a także umożliwiają określenie perfuzji tkankowej [2].

Sam gadolin w wolnej postaci wykazuje znaczną toksyczność. Toksyczność GdCA wiązano głównie z oddzieleniem się gadolinu z chelatowanych związków. W badaniach nieklinicznych wykazano, że niechelatowany gadolin w formie chlorku gadolinu jest toksyczny i wywołuje m.in. martwicę komórek, zwłóknienie i zmiany związane z odkładaniem się związków mineralnych. Badanie *in vitro* na neuronach szczurów wykazało cytotoxycznosc gadolinu. Badania obserwacyjnie nie potwierdziły do tej pory ryzyka związanego z gromadzeniem gadolinu w mózgu człowieka. PRAC stwierdził, że chociaż kliniczne konsekwencje kumulacji gadolinu w mózgu są nieznane, to braku informacji nie można uznać za dowód, że toksyczność nie występuje. Nie moż-

na też wykluczyć, że reakcje na obecności gadolinu w komórkach mózgu mogą wystąpić z opóźnieniem lub mogą być trudne do powiązania z gadolinem (np. zaburzenie funkcji poznawczych u osób z współwystępującą chorobą neurologiczną).

Zaprobowane wskazania dla GdCA obejmują obrazowanie całego ciała i wszystkich narządów, z wyjątkiem środków z docelowymi wskazaniami związanymi ze specyficznymi właściwościami fizykochemicznymi.

W przypadku badania diagnostycznego wątroby niektóre GdCA umożliwiają obrazowanie z fazą opóźnioną. W badaniu MRI z zastosowaniem środków kontrastowych tej grupy wyróżnia się dwie fazy:

- fazę dynamiczną, w której można zastosować każdy gadolinowy preparat cieniujący,
- fazę opóźnioną, polegającą na wybiórczym wychwycie GdCA przez czynne hepatocyty, co umożliwia wzmocnienie i wizualizację prawidłowego miąższu wątroby, zwiększając jednocześnie widoczność konturów i wykrycie zmian takich jak torbiele czy rak wątrobowokomórkowy. W fazie tej można wykorzystać jedynie 2 związki – kwas gadoksetowy oraz kwas gadobenowy.

Kwas gadoksetowy jest wychwytywany w znacznym stopniu przez wątrobę i podaje się go w małej dawce. Opóźniona faza obrazowania występuje po 20 minutach. Natomiast kwas gadobenowy w mniejszym stopniu podlega wychwytwowi przez wątrobę, wymaga zastosowania większej dawki, a opóźniona faza obrazowania występuje po 40 minutach. Kwas gadobenowy może być nadal stosowany u pacjentów pediatrycznych do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą.

Dwa produkty zawierające kwas gadopentetowy lub kwas gadoterowy przeznaczone są do podawania dostawowego w angiografii MRI. Są stosowane w małych stężeniach (około 200 razy mniejszych niż w przypadku produktów podawanych dożylnie). Pacjenci poddani temu badaniu w mniejszym stopniu narażeni są na wielokrotną ekspozycję w przypadku wskazania do podania w angiografii MR w porównaniu z produktem podawanym dożylnie.

Ocena poszczególnych produktów polega na porównaniu spodziewanych korzyści z ich stosowania do możliwych od przewidzenia zagrożeń, a więc między innymi zdefiniowania czynników ryzyka, ustalenia, czy w danej sytuacji klinicznej można zastosować inne produkty i czy są one skuteczniejsze i bezpieczniejsze w porównaniu z innymi opcjami, czy wręcz przeciwnie.

Należy też zadać pytanie, jakie kroki podjąć, by terapia była tak bezpieczna jak to tylko możliwe.

Kwestia nerkopochodnego włóknienia układowego została dobrze poznana. NSF dotyczy wyłącznie pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, w większości przypadków eksponowanych na działanie gadolinowego środka cieniującego. Charakteryzuje się występowaniem objawów skórnych, zlokalizowanych głównie w obrębie kończyn, rzadziej tułowia. Skóra zmieniona chorobowo jest pogrubiała, stwardniała i bolesna, czasem powodując przykurcze i unieruchomienie stawów. Proces włóknienia może obejmować narządy wewnętrzne takie jak płuca, wątroba i serce. Leczenie ma charakter wyłącznie objawowy, skupione jest na poprawie czynności nerek.

Do czynników ryzyka NFS (oprócz stosowania magnetycznych środków cieniujących) zalicza się leczenie nerkozastępcze, hiperfosfatemię, podawanie erytropoetyny, choroby wątroby, obecność stanu zapalnego w organizmie [3].

Wszystkie GdCA są wydalane przez nerki – od 50% (kwas gadoksetowy) do 100% (większość środków kontrastowych tej klasy). Wydalanie GdCA ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Uwalnianie gadolinu z GdCa stanowi czynnik powodujący rozwój NSF.

W przypadku GdCA o budowie liniowej istnieje większe ryzyko rozwoju NSF. NFS występuje u ok. 0,02% pacjentów, u których wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego. Ryzyko tego zespołu u chorych dializowanych wynosi 2,3% [4].

Od czasu dyskusji na temat NFS ukazało się wiele publikacji, w których wykazano, że po zastosowaniu GdCA, gadolin gromadzi się w tkankach wątroby, nerek, mięśni, skóry i kości. Szczególne zaniepokojenie wzbudziły publikacje o obecności gadolinu w mózgu.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, resztkowy gadolin, który wykryto w mózgu gryzoni po wielokrotnym podawaniu GdCA o liniowej budowie występował w trzech formach:

- nierozpuszczalnych niewielkich cząsteczek (prawdopodobnie niezmiennego GdCA),
- rozpuszczalnych makrocząsteczek,
- oraz w największym stopniu w formie nierozpuszczalnej.

Gadolin wyizolowano w największej ilości z tkanek mózgowych zwierząt po podaniu gadodiamidu, oraz w drugiej kolejności gadobenianu i gadopentetonianu. Zależny od dawki poziom gadolinu w mózgu szczurów po podaniu środków o budowie liniowej był prawdopodobnie związany z dawką skumulowaną, a nie z podaniem jednej dużej dawki lub wielokrotnych małych dawek.

Dowody z badań nieklinicznych wskazują na możliwość uwalniania gadolinu z chelatującego ligandu w mózgu w przypadku środków o liniowej budowie cząsteczki. Takiego potencjału uwalniania z chelatującego ligandu nie ma gadolin zawarty w środkach kontrastowych o budowie pierścieniowej.

Związki o budowie liniowej mają mniejszą trwałość kinetyczną i termodynamiczną, co łączy się z większą tendencją do uwalniania gadolinu w środowisku tkankowym. Można przypuszczać, że proces taki zachodzi także w mózgu ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano, że po podaniu środków o budowie liniowej obecność gadolinu wykrywana jest w mózgu szczurów przez długi czas i brak dowodów na jego usuwanie w ciągu 1 roku.

Po podaniu środka o budowie pierścieniowej (kwasu gadoterowego) poziom gadolinu w mózgu był 30-krotnie niższy niż po podaniu środka o budowie liniowej.

Dostępne są także wyniki badań dotyczących MRI u ludzi, w których udokumentowano wzrost intensywności sygnału w mózgu pod wpływem podania GdCA. Dotyczy to również środków o budowie pierścieniowej.

W pośmiertnych badaniach próbek tkanek wykazano, że największe stężenie gadolinu obserwowano w mózgu pacjentów poddanych wielokrotnej ekspozycji na gadodiamid, co dowodzi, że liczba otrzymanych dawek ma wpływ na odkładanie gadolinu.

Tak jak w przypadku NSF wydłużony czas eliminacji, będący konsekwencją upośledzonej czynności nerek może zwiększać stopień gromadzenia się gadolinu w mózgu.

Fakt przechodzenia GdCA przez barierę krew-mózg nie budzi wątpliwości, natomiast nie są znane konsekwencje obecności gadolinu w mózgu. Istnieje obawa, że może on wywoływać niekorzystne skutki neurologiczne (np. zaburzenie funkcji poznawczych, szczególnie u osób ze współwystępującą chorobą neurologiczną, która może maskować objawy, wywołane przez obecność gadolinu).

Nie wiadomo, czy złogi gadolinu nie będą pogarszać chorób zapalnych występujących u pacjenta, ponieważ stwierdzono, że gromadzi się on w zmianach zapalnych.

Nie można także wykluczyć, że gadolin zgromadzony w niektórych tkankach, szczególnie w kościach będzie się z czasem uwalniał, na przykład gdy dochodzi do utraty gęstości kości w procesie starzenia czy w trakcie ciąży bądź laktacji.

Potwierdzenie lub obalenie tych hipotez wymaga dalszych badań.

Na podstawie działań podejmowanych na przestrzeni kilku lat przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, a wcześniej przez inne gremia naukowe można prześledzić proces podejmowania decyzji w sprawie GdCA.

Pierwszą ocenę dotyczącą nerkopochodnego włóknienia układowego dokonano w ramach procedury wyjaśniającej na podstawie artykułu 31 Dyrektywy 2001/83/WE.

Artykuł 31 jest jednym z najczęściej stosowanych przepisów, dotyczących arbitrażu w odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w okresie porejestacyjnym.

Pierwszy raz zwrócono uwagę na możliwość istnienia związku przyczynowo-skutkowego między podaniem GdCA a rozwojem NSF u pacjentów z chorobami nerek w styczniu 2006 r. Pierwsze opisy przypadków otrzymały agencja duńska i austriacka. W roku 2007 zgromadzono więcej zgłoszeń na ten temat. Grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) przeprowadziła wówczas kilka dyskusji, między innymi w celu ustalenia, w jaki sposób można zmniejszyć ryzyko wystąpienia NSF. Oceny dokonała także w grudniu 2007 r. Naukowa Grupa Doradcza ds. Diagnostyki SAG-D (Scientific Advisory Group for Diagnostic), działająca przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi - (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP). Grupa podzieliła opinię PhVWP.

GdCA podzielono na trzy grupy:

- wysokiego ryzyka: gadowersetamid, gadodiamid, kwas gadopentetowy
- średniego ryzyka: gadofoswerset, kwas gadoksetowy, kwas gadobenowy
- niskiego ryzyka: kwas gadoterowy, gadoteridol, gadobutrol.

SAG wskazał na potrzebę ujednoczenia informacji o lekach i zwrócenie uwagi na szczególne grupy chorych (kobiety w ciąży, karmiące, dzieci, osoby w podeszłym wieku, pacjenci po przeszczepach wątroby).

W listopadzie 2008 r. agencja duńska zwróciła się do CHMP o ocenę ryzyka NSF dla środków kontrastowych zarejestrowanych w procedurach innych niż scentralizowana i zalecenia środków prowadzących do minimalizacji ryzyka stosowania tych produktów. W tym samym czasie Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o ocenę produktów zarejestrowanych w procedurze scentralizowanej. Tym samym ocena

objęła wszystkie środki kontrastowe z gadolinem.

CHMP przychylił się do stanowiska SAG w sprawie podziału środków cieniujących pod względem wielkości ryzyka, jakie za sobą niesie ich stosowanie. Zwrócił jednocześnie uwagę, że w grupie środków zaliczanych do obarczonych wysokim ryzykiem, zagrożenie związane ze stosowaniem gadowersetamidu i gadodiamidu jest większe niż kwasu gadopentetowego.

Do czynników ryzyka dodano – oprócz chorób nerek – sposób podania środka, wielkość dawki, częstość i długość stosowania. Zalecono, by w informacji o leku opisano grupy ryzyka (w sekcji przeciwwskazania i ostrzeżenia), zamieszczono zalecenie, by stosować najmniejszą rekomendowaną skuteczną dawkę, przerwać karmienie piersią na 24 godziny przed badaniem - z zastosowaniem środka kontrastowego oraz sprawdzić czynność nerek pacjenta przed wykonaniem procedury diagnostycznej. Jeżeli konieczne jest przeprowadzenie kolejnego badania diagnostycznego, to w odniesieniu do grup ryzyka należy zachować co najmniej 7-dniowy odstęp pomiędzy procedurami.

Przeciwwskazaniem do stosowania GdCA jest ciężka niewydolność nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej - GFR < 30 ml/min/1,73), okres okołoperacyjny u pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby oraz okres noworodkowy. Zalecenia zróżnicowano w zależności od przyporządkowanej kategorii ryzyka danego środka.

Do osób wykonujących zawody medyczne wysłano komunikat informujący o związku NSF ze stosowaniem GdCA i zaleconym sposobie postępowania.

Decyzja Komisji Europejskiej została wydana 1 lipca 2010 [5]. W styczniu 2016 r., w ramach jednej, wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie dotyczących danej substancji czynnej (PSUR Single Assessment - PSUSA) Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonał przeglądu danych o gromadzeniu się gadolinu w mózgu. Zalecił wówczas zmianę w informacji o leku - usunięcie z druków wszystkich GdCA stwierdzenia, że produkty te nie przechodzą przez barierę krew-mózg. Podmioty odpowiedzialne, będące właścicielami środków cieniujących z klasy GdCA, obok zmian w charakterystykach produktów leczniczych i ulotkach dla pacjentów, zostały wezwane do aktualizacji planów zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan – RMP).

Komitet uznał, że kwestia gromadzenia się gadolinu w tkankach, szczególnie w tkance mózgowej wy-

maga dalszych badań. Dziewiątego marca 2016 r. Komisja Europejska zapoczątkowała kolejną procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, zalecając komitetowi PRAC ocenę tego problemu.

Komitet PRAC przedyskutował m.in. możliwość przeprowadzenia badań klinicznych, mających na celu wyjaśnienie kwestii potencjalnych konsekwencji neurologicznych, które wynikałyby z obecności gadolinu w tkance mózgu, ale doszedł do wniosku, że realizacja takich badań jest niewykonalna ze względu na zbyt dużą heterogeniczność populacji pacjentów poddawanych badaniom MRI. Ponadto badania funkcji poznawczych lub neurologicznych mogą nie mieścić się w ramach standardowej metodologii. Dodatkowo interwencje porównujące różne produkty mogłyby budzić zastrzeżenia natury etycznej.

Niemożliwe do realizacji wydaje się również przeprowadzenie badań odległych skutków stosowania GdCA (konieczny byłby bardzo długi czas obserwacji i duża liczba pacjentów).

Uznano, że na podstawie dostępnych danych nie można zidentyfikować żadnej grupy pacjentów, która nie byłaby narażona na gromadzenie gadolinu w mózgu – o ile przeprowadzi się u nich badanie MRI z zastosowaniem GdCA. Nie sposób także określić poziomu ekspozycji na gadolin, który można byłoby uznać za bezpieczny. Nie można określić liczby podawanych dawek przez całe życie pacjenta.

Tym samym zastosowanie działań polegających na aktualizacji informacji o GdCA o ostrzeżenia czy przeciwwskazania nie może przełożyć się na zmniejszenie ryzyka gromadzenia gadolinu w mózgu.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii stwierdził, że korzyści wynikające ze wzmocnienia obrazu w MRI przy użyciu środków liniowych nie przewyższają znanego i potencjalnego ryzyka.

Wyjątek stanowi kwas gadoksetowy stosowany w obrazowaniu wątroby, ze względu na jego użyteczność przy podaniu małej dawki i występowania opóźnionej fazy badania po krótkim czasie.

Komitet uznał także, za użyteczny drugi liniowy GdCA - kwas gadobenowy. Obie substancje podlegają wychwytowi wątrobowemu i służą do obrazowania słabo unaczynionych zmian w wątrobie, zwłaszcza w obrazowaniu z opóźnioną fazą, co umożliwia wczesną diagnozę chorób zagrażających życiu. PRAC podkreślił, że kliniczna użyteczność przewyższająca ryzyko związane z gromadzeniem gadolinu w tkan-

kach, ogranicza się dla tych związków tylko do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą. Zalecił, by wskazanie do stosowania kwasu gadobenowego zostało ograniczone do tego badania. Kwas gadoksetowy ma wyłącznie wskazanie do obrazowania wątroby. Oceńnię, że w przypadku pierścieniowych GdCA obserwuje się niski potencjał zatrzymywania tych związków w tkankach, są one bardziej stabilne, co wiąże się z niskim ryzykiem dechelatacji. Chociaż stwierdzono ich obecność w mózgu (prawdopodobnie w postaci niezmięnionej cząsteczki środka kontrastowego), to nie utrzymywała się ona w tkance przez długi czas.

Adekwatnym narzędziem minimalizacji ryzyka w odniesieniu do środków o budowie pierścieniowej będzie aktualizacja informacji o produktach poprzez dodanie w nich ostrzeżenia - ograniczenia stosowania danego środka do najmniejszej dawki zapewniającej wzmocnienie obrazu potrzebnego w diagnostyce.

Komitet stwierdził, że podawanie kwasu gadopentetowego (budowa liniowa cząsteczki) oraz kwasu gadoterowego (budowa pierścieniowa cząsteczki) dostawowo wiąże się z ekspozycją na bardzo małą dawkę środka kontrastowego, a tym samym pociąga za sobą nikłe ryzyko gromadzenia się tych związków w tkankach. Nie należy także przypuszczać, by produkty te były stosowane u jednego pacjenta wielokrotnie. W związku z tym zachowana jest w przypadku obu tych produktów równowaga pomiędzy korzyściami i ryzykiem z ich stosowania i oba powinny pozostać w lecznictwie.

Po sformułowaniu przez Komitet zaleceń na posiedzeniu w marcu 2017 r., przedstawiciele podmiotów odpowiedzialnych Bracco i GE Healthcare nie zgodzili się z opinią tego gremium, pomimo że Komitet potwierdził, że uwzględnił wszystkie dane przedstawione przez firmy będące właścicielami produktów.

Komitet nie podzielił opinii, że gadolin nie ulega uwolnieniu z gadodiamidu w organizmie.

Zwrócił także uwagę, że w wielu preparatach, zwłaszcza tych zawierających liniowe, gadolinowe środki kontrastowe, występuje dodatkowa ilość wolnego czynnika chelatującego, by zapewnić szybki wychwyty uwolnionego gadolinu. Jest to pośredni dowód na to, że potencjalna dechelatacja w organizmie jest stwierdzonym zjawiskiem. W organizmie może zachodzić spontaniczne uwalnianie gadolinu z chelatora, konkurowanie gadolinu z innymi metalami (np. w obszarach mózgu, które są bogate w metale) oraz konkurowanie jednego czynnika chelatującego z innym. Działanie to można odtworzyć *in vitro*.

PRAC zwrócił uwagę, że badanie przeprowadzone przez Frenzela i wsp. w 2017 r. oraz inne badania (Port i wsp. 2009, Sieber i wsp. 2008) potwierdzają, że czynniki chelatujące o budowie liniowej prowadzą do gromadzenia większej ilości gadolinu i że istnieje różnica pomiędzy liniowymi i pierścieniowymi chelatorami w zakresie ich wiązania z nierozpuszczalnymi makrocząsteczkami. Dość słabe wiązanie się chelatorów z gadolinem sprawia, że całkowita trwałość takiego związku *in vivo* jest mało prawdopodobna.

Komitet wskazał także na niedociągnięcia przedstawionych badań np. badania McDonald i wsp. 2017, które stawiają pod znakiem zapytania trafność wniosków sformułowanych na podstawie ich wyników. PRAC nie znalazł również w przedstawionych dokumentach nowych dowodów, które mogłyby wpłynąć na zmianę już przedstawionego stanowiska. Opinię tę podzieliła również grupa ekspertów zwołana ad hoc 19 czerwca 2017 r.

Należy jednak podkreślić, że decyzję tę poparła jedna grupa ekspertów (w tym przedstawiciel pacjentów). Inna grupa uznała, że środki pierścieniowe są bardziej stabilne, ale nie wyraziła poparcia dla zawieszenie pozwolenia dla środków liniowych, zwracając uwagę, że niektórzy radiolodzy mogą preferować te środki ze względu na wykorzystywanie ich właściwości w obrazowaniu niektórych struktur np. mózgu czy piersi. Zaproponowali by środki liniowe były środkami kontrastowymi stosowanymi w drugiej kolejności.

Wziąwszy pod uwagę wszystkie dane i opinie PRAC sformułował następujące wnioski:

- ryzyko związane ze stosowaniem liniowych GdCA do podawania dożylnego zawierających kwas gadobenowy (we wszystkich wskazaniach oprócz obrazowania wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid przewyższa korzyści;
- liniowe środki do podawania dożylnego - kwas gadobenowy i kwas gadoksetowy - dzięki temu, że podlegają wychwyty w wątrobowemu, są nadal użyteczne klinicznie w obrazowaniu słabo unaczynionych zmian w wątrobie (zwłaszcza w obrazowaniu z opóźnioną fazą). Korzyści z ich stosowania nadal przewyższają ryzyko;
- korzyści ze stosowania kwasu gadopentetowego do wstrzykiwań dostawowych nadal przewyższają ryzyko;
- stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających gadobutrol, kwas gadoterowy, gadoteridol, kwas gadoksetowy do podawania dożylnego, kwas gadobenowy do podawania dożylnego we wskazaniu do obrazowania wątroby,

kwas gadoterowy do podawania dostawowego i kwas gadopentetowy do podawania dostawowego jest korzystny z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych;

- konieczne są zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla dostawowego środka liniowego zawierającego kwas gadopentetowy oraz liniowego środka do podawania dożylnego kwasu gadoksetowego oraz kwasu gadobenowego wraz ze zmianami w ChPL;
- konieczne są zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla środków pierścieniowych – gadoteridolu, gadobutrolu, kwasu gadoterowego wraz ze zmianami w ChPL w punktach 4.1. i 4.2.;
- w związku z oceną, że ryzyko przeważa nad korzyściami stosowania produktów zawierających kwas gadobenowy do podawania dożylnego (we wszystkich innych wskazaniach niż obrazowanie wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy (do podawania do żylnego), gadowersetamid ich pozwolenia powinny zostać zawieszane. W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia podmioty odpowiedzialne będące właścicielami tych produktów powinny przedstawić dowody:
 - o dotychczas nieznanymi korzyściach ze stosowania tych produktów dla określonej populacji lub wskazania, które zmieniłyby ocenę stosunku korzyści do ryzyka na rzecz korzyści,
 - potwierdzających, że produkt dotychczas stosowany lub zmodyfikowany nie podlega znaczącej dechelatacji i gromadzenia gadolinu w tkankach, w tym mózgu ludzi.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził rekomendacje oraz idące za tym zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii. Ostateczne stanowisko CHMP wraz z zaleceniami zostało przekazane do Komisji Europejskiej, która wydała prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich krajach członkowskich Unii Europejskiej.

Śledząc sprawę gadolinowych środków kontrastowych można zobaczyć specyfikę i złożoność ocen i podejmowanych działań.

Łatwo policzyć, że problem analizowany był przez kilka lat. Nie zawsze zabiera to tak dużo czasu, ale w tym przypadku chodziło o grupę leków o różnej budowie, wielu wskazaniach, wywołujących kilka potencjalnych zagrożeń w tym przede wszystkim nerkopochodne włóknienie układowe i odkładanie

się gadolinu w mózgu. Decyzję trzeba było podjąć nie dysponując pełnymi, jednoznacznymi danymi.

Ważące było wybranie momentu gdy uznano, że nie można dłużej czekać z podjęciem decyzji. Oceniono, że zgromadzone dowody mogą stanowić wystarczającą podstawę do jej uzasadnienia.

Działania objęte przeprowadzenie badań nieklinicznych, badań *in vitro*, badań z udziałem ludzi, przygotowanie ocen zbiorczych analizujących zebrane pojedyncze przypadki dotyczące konkretnych pacjentów - pod postacią okresowego raportu o bezpieczeństwie i planu zarządzania ryzykiem, zasięgnięto opinii ekspertów, przesłano materiały przygotowane przez podmioty odpowiedzialne.

Środki minimalizacji ryzyka objęte ograniczenie wskazań, dodanie ostrzeżeń i przeciwwskazań, wystosowanie komunikatów do fachowych pracowników ochrony zdrowia.

Istotne zmiany związane z modyfikacją sposobu podawania produktów pociągnęły za sobą konieczność przygotowania dla nich kolejnej wersji RMP.

Wykorzystano więc całą gamę działań podejmowanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W ostateczności sięgnięto po jedno z najbardziej rygorystycznych narzędzi - zawieszenie ważności pozwoleń dla części produktów, gdy uznano, że korzyści z ich stosowania nie usprawiedliwiają narażenia pacjentów na znane ryzyko.

Piśmiennictwo:

1. Decyzja wykonawcza Komisji nr C(2017)7941 final, z dnia 23.11.2017 r., dotycząca, w ramach art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu środków kontrastowych stosowanych u ludzi zawierających gadolin i co najmniej jedną z następujących substancji czynnych: kwas gadobenowy, gadobutrol, gadodiamid, kwas gadopentetowy, kwas gadoterowy, gadoteridol, gadowersemid i kwas gadoksetowy
2. Markowicz-Piasecka M., Kompleksy gadolinowe w diagnostyce magnetycznego rezonansu jądrowego. GF listopad 2014 r.
3. Jaroszyńska A. i wsp. Nerkopochodne włóknienie układowe. Wybrane problemy kliniczne. www.fmr.viamedica.pl (dostęp dnia 08.03.2018)
4. Ocepa-Zawal M., Pruszkiewicz M., Układowe włóknienie nerkopodobne; <http://podyplomnie.pl/wiedza/wielka-interna/1357,ukladowe-wloknienie-nerkopochodne> (dostęp dnia 08.03.2018.)
5. Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny środków kontrastowych zawierających gadolin dok. ref. EMEA/727399/2009 rev. EMEA/H/A-31/1-97. Londyn 1 lipca 2010 r.

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

Agata Maciejczyk

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

Informacja dotycząca zawieszenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji

Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) poparła zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dotyczące zawieszenia na terenie Unii Europejskiej pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji.

Powyższe produkty lecznicze służą do zastępowania osocza i wyrównywania strat objętości wewnątrznaczyniowej po nagłej utracie krwi, w przypadku gdy leczenie alternatywnymi produktami leczniczymi znanymi jako „krystaloidy” nie jest wystarczające.

Zawieszenie ważności pozwoleń dla powyższych produktów leczniczych następuje z powodu ciężkiego ryzyka uszkodzenia nerek i śmierci w określonej populacji pacjentów.

Przegląd produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) podawanych w postaci roztworów do infuzji, został zainicjowany w dniu 17 października 2017 r. na wniosek Szwecji, zgodnie z art. 107i Dyrektywy 2001/83 / WE.

Przegląd został przeprowadzony przez Komitet PRAC Europejskiej Agencji Leków (EMA), który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi.

Zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy CMDh, która przyjęła ostateczne stanowisko.

Grupa CMDh jest organem reprezentującym państwa członkowskie UE i jest odpowiedzialna za zapewnienie zharmonizowanych norm bezpieczeństwa dla leków dopuszczonych na drodze procedury narodowej w całej UE.

CMDh poparło zalecenia PRAC dotyczące konieczności zawieszenia ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, ponieważ powyższe produkty lecznicze stosowane są nadal u pacjentów znajdujących się w stanie krytycznym i pacjentów z posoczną, pomimo ograniczeń dotyczących ich stosowania w tych populacjach pacjentów, wprowadzonych w 2013 r. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia uszkodzenia nerek i śmierci. Jednak ostateczna decyzja zostanie podjęta przez Komisję Europejską.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji stosowane są w leczeniu hipowolemii (małej objętości krwi) spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie alternatywnymi roztworami do infuzji (krystaloidami) nie jest wystarczające.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji podawane są przez infuzję (kroplówkę) do żyły i używane są w celu zapobiegania wstrząsom po ostrym krwawieniu. Należą one do klasy produktów leczniczych znanych jako koloidy.

Jako zamiennik objętości osocza, oprócz produktów krwiopochodnych, istnieją dwa rodzaje leków: krystaloidy i koloidy. Koloidy zawierają duże cząsteczki, takie jak skrobia, podczas gdy krystaloidy, takie jak roztwory soli lub Ringera, są czystymi roztworami elektrolitów.

W Unii Europejskiej produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji, zostały dopuszczone do obrotu na drodze procedury narodowej i są dostępne w państwach członkowskich pod różnymi nazwami handlowymi, w Polsce np. Tetraspan, Voluven.

PRAC dokonał przeglądu wyników badań dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, wraz z obecnie dostępnymi danymi dotyczącymi stosunku

korzyści do ryzyka wynikającego z badań klinicznych i badań obserwacyjnych oraz informacji zwrotnych otrzymanych od zainteresowanych stron i ekspertów. Na podstawie tego przeglądu PRAC stwierdził, że ograniczenia wprowadzone w 2013 r. nie były wystarczająco skuteczne.

PRAC rozważał również możliwość wprowadzenia dodatkowych środków w celu ochrony zagrożonych pacjentów, ale stwierdził, że takie środki byłyby nieskuteczne lub niewystarczające.

CMDh zgodziła się z zaleceniem PRAC, że w związku z ciężkimi zagrożeniami na jakie narażeni są niektórzy pacjenci, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, powinny zostać zawieszane. Dostępne są alternatywne opcje leczenia.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte większością głosów, pozycja CMDh zostanie przekazana do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

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

Informacje dla pacjentów

1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji są płynami zastępczymi podawanymi pacjentom, którzy stracili krew w wyniku urazu lub operacji.
2. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji zawieszane są w UE z uwagi na ciężkie ryzyko, na jakie są narażeni niektórzy pacjenci (np. pacjenci z posoczną lub osoby w stanach krytycznych).
3. Dostępne są inne opcje leczenia utraty krwi w UE.
4. Zawieszenie to nie dotyczy zastosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, w badaniach klinicznych, w których dobór pacjentów jest ściśle kontrolowany. Państwa członkowskie, w których trwają badania kliniczne z zastosowaniem produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, mogą ocenić sposób prowadzenia tych badań się w świetle wyników tego przeglądu.

5. Jeśli pacjent jest w trakcie badania klinicznego z użyciem produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji i ma jakiegokolwiek pytania lub wątpliwości dotyczące tych produktów leczniczych, powinien porozmawiać z lekarzem, który te leki podaje.

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej

1. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji zawieszane są w UE z powodu ryzyka uszkodzenia nerek i śmierci, w niektórych populacjach pacjentów, w tym u pacjentów znajdujących się w stanie krytycznym lub pacjentów z sepsą. Pomimo przeciwwskazań wprowadzonych w 2013 r., badania dotyczące stosowania tych produktów leczniczych pokazują, że nadal są one stosowane u tych grup pacjentów.
2. Doświadczenie w praktyce klinicznej sugeruje, że trudno jest jednoznacznie odróżnić pacjentów, którym mogą być podawane produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujące w postaci roztworów do infuzji, od pacjentów, którym nie powinno się podawać tych produktów leczniczych. Ponadto niektórzy pacjenci mogą znaleźć się w stanie krytycznym lub zachorować na sepsę podczas przyjmowania powyższych produktów leczniczych.
3. Ponieważ jest mało prawdopodobne, żeby dalsze środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka były wystarczająco skuteczne, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, zawieszane są w celu ochrony zdrowia pacjenta.
4. W rutynowej praktyce klinicznej dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne (w tym albuminy, roztwory żelatyny, dekstran), które powinny być wybrane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.
5. Zawieszenie dotyczy stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, w rutynowej praktyce klinicznej, gdzie stwierdzono, że powyższe produkty lecznicze były stosowane u populacji pacjentów, dla których stanowił przeciwwskazanie. Nie dotyczy to ich

użycia w badaniach klinicznych, w których dobór pacjentów jest ściśle kontrolowany. Państwa członkowskie, w których prowadzone badania kliniczne z użyciem produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, są w toku, mogą ocenić sposób prowadzenia tych badań się w świetle wyników tego przeglądu.

Kilka badań klinicznych z produktami leczniczymi zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, jest w trakcie. Obejmują one dwa badania wcześniej zgłoszone przez PRAC u pacjentów po urazach i z planowym zabiegiem chirurgicznym, którzy stanowią populację, dla której produkty te są obecnie wskazane.

W celu zniesienia zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczni-

czych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni dostarczyć wiarygodne i przekonujące dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem, gdy stosowane są u określonej populacji, z możliwymi do wykonania oraz skutecznymi środkami, aby odpowiednio zminimalizować narażenie pacjentów na zwiększone ryzyko ciężkich powikłań.

Pracownicy opieki medycznej zostaną poinformowani na piśmie na temat wyniku przeglądu i zawieszeniu ważności pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobię (HES) występujących w postaci roztworów do infuzji.

Materiały źródłowe:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002892.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Julita Włosowska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

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

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

Summary: The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from October to December 2017, 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 października do grudnia 2017 r.

Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik krzepnięcia VIII

Leczenie wrodzonej hemofilii jest obecnie oparte na terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), stosowanym profilaktycznie lub w razie potrzeby. W terapii substytucyjnej FVIII wykorzystywane są preparaty FVIII z dwóch szerokich klas, zawierające odpowiednio osoczo pochodny FVIII (pdFVIII) i rekombinowany FVIII (rFVIII).

Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik VIII dopuszczone do obrotu na szczeblu narodowym i centralnym, zawierają jako substancje czynne ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi, emorotocog alfa, morotocog alfa, octocog alfa, simoktokog alfa i tu-roctocog alfa.

W dniu 6 lipca 2016 r. niemiecki Instytut im. Paula Ehrlicha wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z prośbą o ocenę wpływu wyników badania SIPPET (ang. “Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Tod-

dlers” - badanie inhibitorów u uczących się chodzić dzieci leczonych preparatami osoczo pochodnymi), na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niektórych preparatów FVIII. Z badania SIPPET wynikało, że w przypadku leków zawierających rekombinowany czynnik VIII częstość rozwoju inhibitora jest wyższa niż w przypadku leków pochodzących z osocza.

Ocena Komitetu PRAC oprócz badania SIPPET objęła również inne istotne interwencyjne badania kliniczne i obserwacyjne. Po zbadaniu wszystkich danych okazało się, że nie dostarczają one wyraźnych dowodów wskazujących na różnice w występowaniu ryzyka rozwoju inhibitora między dwiema klasami produktów leczniczych.

Ze względu na różne właściwości poszczególnych produktów w ramach dwóch klas, EMA uznała, że ryzyko rozwoju inhibitorów należy oceniać indywidualnie dla każdego leku, bez względu na klasę, do jakiej należy. Ryzyko dla każdego produktu leczniczego będzie w dalszym ciągu ocenianie w miarę dostępności większej liczby danych naukowych.

PRAC stwierdził, że potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji

w tekstach ChPL preparatów FVIII: W punkcie 4.4 należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII. W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 PRAC stwierdził, że ChPL kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. W informacjach o preparatach FVIII nie należy uwzględniać wyników badań klinicznych o niewystarczającej wiarygodności (np. obciążonych ograniczeniami metodologicznymi). PRAC zalecił wprowadzenie odpowiednich zmian w informacjach o produktach. Ponadto, ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich prepara-

tów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zalecił uwzględnienie tych zakresów częstości w informacjach o produktach, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Zalecenia wydane przez PRAC zostały przesłane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi, który przyjął opinię Agencji.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 10.11.2017 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 Komitetu PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od października do grudnia 2017 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Substancja czynna	
Abiraterone acetate	Brentuximab vedotin
Aceclofenac	Canagliflozin
Acetyl salicylic acid, atorvastatin, ramipril	Cangrelor
Aclidinium, formoterol	Carbomers
Albiglutide	Carvedilol
Alipogene tiparvovec	Catumaxomab
Alirocumab	Cefodizime
Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (Δ LNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2).	Ceftazidime, avibactam
Alogliptin	Ceftolozane, tazobactam
Amisulpride	Cefuroxime axetil
Amitriptyline hydrochloride, chlordiazepoxide	Ceritinib
Amlodipine, telmisartan	Cholera vaccine (inaktywowana, doustna)
Amoxicillin	Cholic acid (dotyczy tylko wskazań - leczenie wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), niedoborem 2-(lub α -) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7 α -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1))
Amoxicillin, clavulanate	Ciclosporin (dotyczy tylko postaci do stosowania miejscowego)
Anidulafungin	Clodronic acid
Apremilast	Cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide
Bedaquiline	Cobimetinib
Belimumab	Cromoglicic acid
Beta-alanine	Cytarabine
Betaine anhydrous (dotyczy tylko produktów dopuszczonych centralnie)	Dabigatran
Bevacizumab	Dalbavancin
Bezlotoxumab	Daratumumab
Bicalutamide	Darunavir, cobicistat
Bosutinib	

Defibrotide
Delamanid
Deoxycholic acid
Dexamethasone (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie wskazanych w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego)
Dexrazoxane
Dihydroartemisinin, piperazine tetraphosphate
Dimethyl fumarate
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus typ b, skoniugowana, adsorbowana
Doxylamine
Dulaglutide
Efavirenz
Eftrenonacog alfa
Ekspandowane <i>ex vivo</i> autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste
Eliglustat
Empagliflozin, linagliptin
Emtricitabine
Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide
Emtricitabine, tenofovir alafenamide
Emtricitabine, tenofovir disoproxil
Enoxaparin (tylko produkty biopodobne)
Entecavir
Eplerenone
Epoetin beta
Ertapenem
Estradiol (17-beta), trimegestone
Estradiol, norethisterone
Etelcalcetide
Etoricoxib
Everolimus (dotyczy produktów ze wskazaniem - leczenie raka nerkowokomórkowego)
Exenatide
Fenofibrate, pravastatin
Fenofibrate, simvastatin
Fentanyl (dotyczy tylko systemów transdermalnych dopuszczonych do obrotu centralnie)
Ferric citrate coordination complex
Ferric maltol
Fesoterodine
Fexofenadine
Florbetapir (¹⁸ F)
Fluconazole
Fluticasone furoate, vilanterol
Fluticasone propionate, salmeterol
Follitropin beta
Frovatriptan
Fulvestrant
Ganirelix
Germanium (⁶⁸ Ge) chloride, gallium (⁶⁸ Ga) chloride
Glycopyrronium (dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie stosowanych w leczeniu ciężkich postaci slinotoku)

Golimumab
Guanfacine
Szczepionka przeciw Haemophilus typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana
Histamine (dotyczy produktów ze wskazaniem - leczenie ostrych objawów białaczki szpikowej)
Human alfa 1-proteinase inhibitor (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Human coagulation factor X
Human plasma (pobierana i wykorzystywana tylko w celu inaktywacji wirusów)
Hydroquinidine
Hydroxyethyl starch
Idarucizumab
Imiquimod
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, adjuwantowa)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek)
Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana)
Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana, otrzymana na hodowlach komórkowych)
Insulin degludec, liraglutide
Insulin glargine
Insulin glulisine
Insulin lispro
Ipratropium
Irinotecan (dotyczy tylko postaci liposomalnych)
Isavuconazole
Isotretinoin (dotyczy tylko postaci doustnych)
Itraconazole
Ivabradine
Ivabradine, metoprolol
Ixazomib
Ketoconazole (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Lapatinib
Latanoprost (dotyczy produktów leczniczych ze wskazaniem pediatrycznym)
Levosalbutamol, salbutamol
Lidocaine, prilocaine (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Lidocaine, prilocaine (nie dotyczy produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Linezolid
Lisdexamfetamine
Loratadine
Loratadine, pseudoephedrine
Mannitol
Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y. (skoniugowana z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym)
Mepolizumab
Mitotane
Moclobemide

Moxonidine
Mupirocin
Nabumetone
Naratriptan
Necitumumab
Netupitant, palonosetron
Nitisinone
Obinutuzumab
Ocriplasmin
Oestrogens conjugated, bazedoxifene
Olej rybny, olej z oliwek, olej sojowy, triglicerydy o średniej długości łańcucha
Olodaterol
Omeprazole
Oritavancin
Osimertinib
Ospemifene
Oxatamide
Palbociclib
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (rozszczepiony wirion, inaktywowana, adiuwantowa)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (żywa atenuowana, donosowa)
Panobinostat
Para-aminosalicylic acid (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Parecoxib
Pimecrolimus
Pirfenidone
Piribedil
Piroxicam
Pitolisant
Plasmodium falciparum and hepatitis B vaccine (rekombinowana, adjuwantowa)
Porfimer
Prasugrel
Pravastatin
Propranolol (dotyczy tylko produktów dopuszczonych do obrotu centralnie)
Radium (223Ra) dichloride
Ramucirumab
Rasburicase
Regadenoson

Reslizumab
Safinamide
Sebelipase alfa
Sertraline
Szczepionka przeciw półpaścowi (herpes zoster) (żywa)
Siltuximab
Sofosbuvir, ledipasvir
Sunitinib
Susoctocog alfa
Tacrolimus (dotyczy tylko postaci do stosowania miejscowego)
Tafamidis
Talimogene laherparepvec
Technetium (99mTc) pertechnetate
Teduglutide
Telavancin
Tenofovir alafenamide
Tenofovir disoproxil
Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (cały wirus, inaktywowany)
Timolol, travoprost
Tioconazole; tioconazole, hydrocortisone
Tobramycin (roztwór do nebulizacji) (tylko produkty dopuszczone do obrotu centralnie)
Tocilizumab
Tofacitinib
Tolvaptan (dotyczy wskazań: leczenie osób dorosłych z autosomalną dominującą policystyczną chorobą nerek oraz z hiponatremią wtórną do zespołu niewłaściwego/nieadekwatnego odpowiedniego wydzielania hormonu antydiuretycznego)
Trastuzumab emtansine
Tretinoin (dotyczy tylko postaci doustnych)
Triamcinolone (postacie do podania śródgałkowego)
Trifluridine, tipiracil
Triptorelin
Ulipristal acetate (dotyczy awaryjnych środków antykoncepcyjnych dla kobiet)
Urofollitropin
Vandetanib
Voriconazole
Zanamivir
Zolmitriptan

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 października do grudnia 2017 r.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczno-

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

Adalimumab (PSUSA/00000057/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Humira**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną adalimumab, wskazanego w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy zwyczajnej, choroby Leśniowskiego-Crohna, ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych oraz zapalenia błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 2 ulotki dla pacjenta – wzmocnienia ostrzeżenia dla pacjentów odnośnie reakcji immunologicznych tak, aby zawierały wyjaśnienie, że reakcje alergiczne z tym produktem leczniczym mogą w rzadkich przypadkach zagrażać życiu.

Alemtuzumab (PSUSA/00010055/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lemtrada**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alemtuzumab, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.3 ChPL przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia alemtuzumabem u pacjentów z ciężkim aktywnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL komitet PRAC zaleca dodanie do istniejącego ostrzeżenia, że należy unikać spożywania żywności potencjalnie zanieczyszczonej bakterią *Listeria* nie tylko miesiąc po, ale również dwa tygodnie przed i w trakcie infuzji alemtuzumabem oraz dodanie informacji ostrzegającej o możliwości wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów leczonych alemtuzumabem. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie lekarzowi objawów zapalenia płuc, które mogą obejmować skrócenie oddechu (duszność), kaszel, świszczący oddech, ból lub ucisk w klatce piersiowej i krwiopłucie. Dodatkowo listeriozę (zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Listeria*) należy dodać do działań niepożądanych z częstością „nieznana”.

Carfilzomib (PSUSA/00010448/201701)

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

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL – dodania szumów usznych jako nowego działania niepożądanego leku o częstości występowania „częste”.

Collagenase clostridium histolyticum

(PSUSA/00000871/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xiapex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kolagenazy *Clostridium histolyticum*, wskazanego w leczeniu przykurczu Dupuytrena i choroby Peyroniego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL „nie-tolerancji zimna w leczonych palcach leczonego pacjenta” jako nowego działania niepożądanego leku z częstością „niezbyt często”.

Dasabuvir (PSUSA/00010363/201701)

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir

(PSUSA/00010367/201701)

Powyższe procedury dotyczyły produktów leczniczych **Exviera** i **Viekirax** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną odpowiednio dasabuwir oraz ombitaswir, paritaprevir i rytonawir, wskazanych w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL – dodania informacji o zgłaszanych przypadkach depresji i znacznie rzadziej o myślach samobójczych oraz próbach samobójczych w związku z leczeniem produktem Exviera w skojarzeniu z produktem Viekirax (lub tymi lekami w monoterapii), w większości przypadków w skojarzeniu z rybawiryną. W istotnej liczbie przypadków nie zgłoszono wcześniejszego występowania depresji lub innych zaburzeń psychicznych w wywiadzie, a zatem nie można wykluczyć związku przyczynowego z leczeniem produktem Exviera w skojarzeniu z produktem Viekirax (lub tymi lekami w monoterapii). Należy zachować ostrożność u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego o wszelkich zmianach w zachowaniu lub nastroju oraz o myślach samobójczych.

Dexamethasone (PSUSA/00000985/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ozurdex**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną deksametazon, wskazanego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka i obrzęku plamki żółtej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.8 ChPL – dodania informacji, że w 24-miesięcznym badaniu obserwacyjnym w warunkach rzeczywistej praktyki

klinicznej w zakresie leczenia obrzęku plamki występującego po niedrożności żył siatkówki oraz nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, te działania niepożądane występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali więcej niż 2 wstrzyknięcia w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali mniej lub 2 wstrzyknięcia: powstanie zaćmy (24,7% wobec 17,7%), progresja zaćmy (32,0% wobec 13,1%), krwotok do ciała szklстого (6,0% wobec 2,0%), zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (24,0% wobec 16,6%).

Dexmedetomidine (PSUSA/00000998/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dexdor**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną chlorowodorek deksmedetomidyny, przeznaczonego do sedacji dorosłych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL wielomoczu jako nowego działania niepożądanego leku z częstością „nieznana”.

Docetaxel (PSUSA/00001152/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną docetaksel, w tym produktów dopuszczonych do obrotu centralnie **Docetaxel Winthrop** i **Taxotere**, wskazanych w leczeniu raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka gruczołu krokowego, gruczolaka żołądka oraz raka głowy i szyi.

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL ponownej reakcji skórnej w miejscu wstrzyknięcia (nawrót reakcji skórnej w miejscu poprzedniego wynacznienia po podaniu docetakselu w innym miejscu) oraz reakcji nadwrażliwości z częstością nieznaną. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL należy dodać ostrzeżenie, że pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas rozpoczynania leczenia docetaksem.

Eluxadoline (PSUSA/00010528/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Truberzi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eluksadolinę, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu zespołu jelita drażliwego z biegunką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu uwzględnienia stanów, które predysponują do wystą-

pienia niedrożności dróg żółciowych i/lub przewodu trzustkowego (kamica żółciowa, guz, uchyłek okołobrodawkowy dwunastnicy). W punkcie 4.4 ChPL, proponuje się korektę informacji odnośnie zapalenia trzustki, tak aby przedstawiała bieżące dane dotyczące zapalenia trzustki związanego ze stosowaniem eluksadoliny, które zostały zgromadzone w okresie podlegającym ocenie. Ciężkie przypadki prowadzące do hospitalizacji i zgonu zgłaszano głównie u pacjentów bez pęcherzyka żółciowego. Stosowanie eluksadoliny jest przeciwwskazane u pacjentów bez pęcherzyka żółciowego oraz u pacjentów, u których występują inne stany zwiększające ryzyko zapalenia trzustki. Większość zgłaszanych przypadków ciężkiego zapalenia trzustki wystąpiła w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia eluksadolina. U niektórych pacjentów objawy wystąpiły nawet po jednej do dwóch dawek, ale zgłaszano także przypadki wystąpienia zapalenia trzustki po dłuższym okresie leczenia. Proponuje się także zmianę punktu 4.2 ChPL poprzez dodanie zalecenia o konieczności rozpoczęcia i nadzorowania leczenia eluksadolina przez lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń czynności układu pokarmowego w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki.

Fingolimod (PSUSA/00001393/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Gilenya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fingolimod, wskazanego do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu dotyczącego przeciwwskazań w ChPL w taki sposób, by uwzględnił on współistniejące choroby serca. Na podstawie 48 przypadków (50 zdarzeń), w tym 9 przypadków śmiertelnych, stwierdzono potencjalny związek pomiędzy leczeniem fingolimodem a występowaniem polimorficznej arytmii komorowej (ang. *polymorphic ventricular arrhythmia*, PVA). W 17 przypadkach związek czasowy był silnie sugerowany. Z drugiej strony, analiza przypadków śmiertelnych wykazała występowanie potencjalnych czynników ryzyka, takich jak współistniejące choroby serca. Dodatkowo na podstawie liczby przypadków czerniaka złośliwego (ang. *malignant melanoma*, MM), raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC) i raka z komórek Merkla, komitet PRAC zalecił dodanie ostrzeżenia do punktów 4.4 i 4.8 ChPL, wzmagającego uważność lekarzy wobec możliwego wystąpienia raka z komórek Merkla, SCC

i MM, zawierającego także ostrzeżenie przed ekspozycją na światło słoneczne bez stosowania ochrony, jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA oraz konieczności wykonywania swoistych badań kontrolnych skóry co 6 do 12 miesięcy. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL należy dodać informację o zgłaszanych śmiertelnych przypadkach kryptokokowego zapalenia opon mózgowych. Komitet PRAC również zalecił dołączenie do punktu 4.4. ChPL ostrzeżenia informującego o skutkach działania immunosupresyjnego oraz informacji, że zwiększone ryzyko wydaje się być związane z długoterminowym leczeniem fingolimodem i może występować u pacjentów z leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka, które mogą zwiększać to ryzyko (np. ekspozycją na słońce, znanymi czynnikami zakażeniami lub nowotworami złośliwymi).

Gimeracil, oteracil monopotassium, tegafur
(PSUSA/00002875/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Teysuno**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tegafur, gimeracyl i oteracyl, wskazanego do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL - dodania informacji i ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz zalecenia aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Teysuno u wszystkich pacjentów przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV. Na podstawie zbiorczej pracy przeglądowej obejmującej przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz 1 przypadek pochodzący z badań klinicznych nie można wykluczyć możliwego związku pomiędzy przyjmowaniem produktu leczniczego Teysuno a reaktywacją wirusowego zapalenia wątroby typu B. Występowanie tego działania niepożądanego zaliczono do kategorii „rzadko lub bardzo rzadko”.

Ibritumomab tiuxetan (PSUSA/00001704/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zevalin**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrytumomab tiuksetanu, wskazanego w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego.

Zmiana dotyczy aktualizacji informacji na temat zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) w punkcie 4.8 ChPL. Należy dodać informację, że określenie częstości „często” odnoszące się do tego niepożądanego działania leku ustalono na podstawie badania dotyczącego leczenia konsolidacyjnego stosowanego po indukcji remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. W tym samym punkcie ChPL należy odpowiednio zmienić opis działania niepożądanego, aby wyjaśnić, które stwierdzenia odnoszą się do którego z dwóch wskazań (leczenie konsolidacyjne w chłoniaku grudkowym bądź nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak nieziarniczny).

Idelalisib (PSUSA/00010303/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zydelig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną idelalizyb, wskazanego do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Zmiana dotyczy aktualizacji ostrzeżenia o działaniu hepatoksycznym (punkt 4.4 ChPL) w celu zapewnienia, że w przypadku zwiększenia aktywności AlAT/AspAT stopnia 3. lub 4., należy przerwać leczenie idelalizybem i monitorować czynność wątroby. Leczenie można kontynuować w mniejszej dawce po osiągnięciu wartości dla stopnia 1. lub poniżej (aktywność AlAT/AspAT $\leq 3 \times$ GGN). W przypadku zaobserwowania zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT stopnia 2 lub powyżej, aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej należy monitorować raz na tydzień aż do powrotu wartości do stopnia 1 lub poniżej. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL należy dodać uszkodzenie komórek wątroby jako „częste” oraz limfocytozę jako „bardzo częste” działanie niepożądane.

Ixekizumab (PSUSA/00010493/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Taltz**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną iksekizumab, wskazanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL anafilaksji jako działania niepożądanego z częstością „rzadko” oraz modyfikacji istniejącego w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia o nadwrażliwości poprzez dodanie terminu anafilaksja.

Nalmefene (PSUSA/00010120/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Selincro**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nalmefen, wskazanego w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL informacji, że przyjmowanie nalmefenu nie zmniejsza podwyższonego ryzyka popełnienia samobójstwa u pacjentów nadużywających alkoholu i środków odurzających, z towarzyszącą depresją lub bez niej. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL należy dodać ból mięśni jako działanie niepożądane z częstością „nieznana”.

Naloxegol (PSUSA/00010317/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Moventig**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną naloksegol, wskazanego do leczenia zaparć wywołanych stosowaniem opioidów u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na środki przeczyszczające.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL nadwrażliwości jako działania niepożądanego z częstością „nieznana”.

Naltrexone, bupropion (PSUSA/00010366/201703)

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

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL tak aby „obrząk naczynioruchowy” został uwzględniony w ChPL jako działanie niepożądane połączenia leków naltrekson + bupropion, a nie tylko bupropionu stosowanego osobno.

Peginterferon beta-1a (PSUSA/00010275/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Plegridy**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną peginterferon beta-1a, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL - dodania do działań niepożądanych łysienia. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono 457 przypadków łysienia, w tym 15 przypadków ustąpienia objawu po odstawieniu leku. Stanowi to potwierdzenie

związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem peginterferonu beta-1a a łysieniem. Ponadto łysienie wymienione jest w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających interferon-beta 1a i dlatego można je uznać za działanie niepożądane dotyczące tej klasy produktów. W oparciu o częstość występowania łysienia w kluczowym badaniu klinicznym (2% w grupie leczonej w porównaniu do 1% w grupie otrzymującej placebo), występowanie tego działania niepożądanego zaliczono do kategorii „często”.

Pembrolizumab (PSUSA/00010403/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, wskazanego w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego czerniaka lub czerniaka z przerzutami, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca i nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina oraz w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL zapalenia płuc jako potencjalnego działania niepożądanego z częstością występowania „niezbyt często”.

Rotigotine (PSUSA/00002667/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Leganto** i **Neupro**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną rotigotynę, wskazanych w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL biegunki jako potencjalnego działania niepożądanego z częstością występowania „nieznana”.

Ruxolitinib (PSUSA/00010015/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jakavi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ruksolitynib, wskazanego w leczeniu włóknienia szpiku (ang. *myelofibrosis*-MF) i czerwienicy prawdziwej (ang. *polycythaemia vera*-PV).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu rozszerzenia istniejącego ostrzeżenia o gruźlicy aby uwzględnić możliwość jej wystąpienia u pacjentów z PV (do tej pory działanie to dotyczyło tylko pacjentów z MF). Ponadto należy uwzględnić w punkcie 4.8 ChPL zapalenie płuc jako działanie niepożądane występujące u pacjentów z MF z częstością występowania określona jako „często”.

Tipranavir (PSUSA/00002973/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aptivus**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną typranawir, wskazanego w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (podawany razem z małymi dawkami rytonawiru) w zakażeniach wirusem HIV-1 u dorosłych i młodzieży. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.3 i 4.5 ChPL w celu odzwierciedlenia przeciwwskazań do jednoczesnego stosowania typranawiru z lurazydonem, ponieważ prowadzi to do zwiększenia stężenia lurazydonu, które może indukować potencjalnie ciężkie i / lub zagrażające życiu wydarzenia, w tym śpiączkę. Typranawir musi być zawsze podawany z małą dawką rytonawiru. Rytonawir jest silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4, a lurazydon substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie obu substancji spowoduje większą ekspozycję na lurazydon i może prowadzić do przedawkowania lurazydonu.

Ulipristal acetate (PSUSA/00009325/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Esmya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ulipristal, wskazanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL potencjalnych działań niepożądanych: nadwrażliwości na lek z częstotliwością „niezbyt często” oraz obrzęku naczyńioruchowego z częstotliwością „nieznana”.

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 października do grudnia 2017 r.

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

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

Allopurinol (PSUSA/00000095/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną allopurinol, leków stosowanych w leczeniu dny moczanowej, kamicy moczanowej, ostrej nefropatii moczanowej oraz chorób nowotworowych, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub jest wywołane terapią cytotoksyczną.

Zmiana dotyczy aktualizacji istniejących sformułowań zawartych w punkcie 4.4 ChPL, w celu odzwierciedlenia najnowszej wiedzy na temat ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry związanych z allopurynolem w subpopulacjach azjatyckich.

Dodatkowo, punkty 4.4 i 4.8 ChPL należy zaktualizować o informacje, że w długoterminowym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Ponadto, na podstawie literatury oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przeanalizowanych podczas procedury, komitet PRAC uznał, że punkt 4.5 ChPL należy zaktualizować przez dodanie informacji o konieczności zachowania co najmniej 3 godzin odstępu między przyjęciem wodorotlenku glinu a przyjęciem allopurynolu, gdyż podczas jednoczesnego podawania następuje osłabienie działania allopurynolu.

Dodatkowo, w punkcie 4.5 należy umieścić informację na temat jednoczesnego podawania allopurynolu i cytostatyków, w celu lepszego wyjaśnienia lekarzom, że w tych przypadkach należy kontrolować morfologię krwi u pacjenta.

Ponadto, ponieważ allopurinol jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią i występuje hipotetyczne ryzyko działań niepożądanych, nawet reakcji alergicznych, u niemowląt, nie należy stosować allopurynolu podczas karmienia piersią i dlatego też informacje te należy uwzględnić w punkcie 4.6 ChPL. Wreszcie PRAC rozważył aktualizację punktu 4.8 ChPL i dodanie agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości aplastycznej z częstotliwością „bardzo rzadko”.

Amlodipine (PSUSA/00000174/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną amlodipinę, leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia

tętniczego, dusznicy bolesnej stabilnej czy dławicy naczyńioskurczowej (Prizmentalą).

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka z częstością „częstość nieznana”. Ponadto w punkcie 4.5 ChPL zaktualizowano informacje dotyczące stosowania amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4. Zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki. Oprócz tego punkt 4.6 ChPL zostanie zaktualizowany w celu uwzględnienia informacji dotyczących przenikania amlodypiny do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

Bacillus clausii multi-antibioresistant spores
(PSUSA/00000284/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających wieloantybiotykooporne zarodniki *Bacillus clausii*, leków stosowanych w celu przywrócenia prawidłowej flory jelit oraz leczeniu ostrych i przewlekłych chorób żołądkowo-jelitowych.

Zmiana dotyczy dodania do działań niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL, bakteriemii z częstością „częstość nieznana”. Komitet PRAC stwierdził, że związek przyczynowy między przyjmowaniem bakterii *Bacillus clausii* a bakteriamią jest możliwy. Lekarze klinicyści powinni być świadomi ryzyka, szczególnie jeżeli produkt leczniczy jest podawany pacjentom o osłabionej odporności.

Bendamustine hydrochloride
(PSUSA/00003162/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorowodorek bendamustyny, leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, chłoniaków niezarniczych oraz szpiczaka mnogiego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL, zalecenia rozważenia zapobiegania zakażeniu pneumocystozowemu wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* przez podawanie antybiotyków (np. trimetoprim + sulfametoksazol) u pacjentów z małą liczbą limfocytów T CD4. Ponadto na podstawie przeglądu danych

pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu, badań klinicznych oraz literatury, komitet PRAC zdecydował, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między stosowaniem bendamustyny a wystąpieniem osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowym (ang. DRESS), pokrzywki, zapalenia płuc i krwotoku do pęcherzyków płucnych i dlatego zalecił aktualizację druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających bendamustynę, w celu odzwierciedlenia tych działań niepożądanych, występujących z częstościami, odpowiednio: częstość nieznana, często i częstość nieznana. Dodatkowo, punkt 4.4 ChPL zaktualizowano, w celu uzupełnienia informacji o zespole DRESS, z dodatkowymi instrukcjami dla pacjenta.

Bilastine (PSUSA/00003163/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bilastynę, leków stosowanych w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych obserwowanych w okresie po wprowadzeniu do obrotu, reakcji nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Chlormadinone (PSUSA/00000677/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlormadynon, leków stosowanych w niedoborze progesteronu u kobiet w braku lub zaburzeniach menstruacyjnych, w zagrażającym poronieniu, menopauzie.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL, ostrzeżenia, że u pacjentów przyjmujących chlormadynon doustnie w monoterapii zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów z tego typu zdarzeniami w wywiadzie lub z występującymi czynnikami ryzyka należy uważnie rozważyć konieczność przepisania tego leku. Ponadto w punkcie tym należy dodać następujące ostrzeżenie dotyczące depresji i lęku: „Lęk i depresja są znanymi działaniami niepożądanymi progestyn i notowano je także podczas doustnej monoterapii chlormadynonem. Należy zwrócić uwagę pacjentowi, że konieczna jest konsultacja z lekarzem w razie wystąpienia lub nasilenia objawów depresji, lęku lub zaburzeń nastroju”. Dodatkowo lęk, depresję oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe należy dodać do listy działań niepożądanych z częstością „nieznana”.

Dexlansoprazole, lansoprazole

(PSUSA/00001827/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dekslanzoprazol i lansoprazol, leków stosowanych w leczeniu m.in. choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka, objawowej choroby refluksowej przełyku, refluksowego zapalenia przełyku oraz zespołu Zollingera i Ellisona.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL, ommów wzrokowych jako działania niepożądanego w kategorii „Zaburzenia psychiczne”, z częstością „nieznana”.

Diacerein (PSUSA/00001026/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną diacereinę, leków stosowanych w łagodzeniu objawów choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego i kolanowego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL chromaturnii (zmiana barwy/ciemna barwa moczu) jako działania niepożądanego w kategorii „Zaburzenia nerek i dróg moczowych” z częstością „nieznana”.

Ethinylestradiol, gestodene

(PSUSA/00010145/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną etynyloestradiol z gestodenum (dotyczy tylko podania przezskórnego), leków należących do grupy złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych reakcji skórnych, takich jak rumień, świąd i podrażnienie skóry poza miejscem podania z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Flubendazole (PSUSA/00001400/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną flubendazol, leków stosowanych w leczeniu pojedynczych lub mieszanych inwazji przez *Enterobius vermicularis* (owsica), *Trichuris trichiura* (zakażenie włosogłówką), *Ascaris lumbricoides* (glistnica), *Ancylostoma duodenale* (zakażenie tęgoryjcem dwunastnicy) oraz *Necator americanus* (zakażenie tęgoryjcem amerykańskim).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL – poprawienia nieuzasadnionego stwierdzenia, że „doświadczenie u ludzi nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych” w celu odzwierciedlenia faktu, że dane na temat stosowania flubendazolu u kobiet w ciąży są ograniczone.

Nie zaleca się stosowania flubendazolu u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Haemophilus type b conjugate vaccines

(PSUSA/00001584/201702)

Powyższa procedura dotyczyła szczepionek przeciwko zakażeniom *Haemophilus typ b* (skoniugowanych) takim jak zapalenie opon mózgowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni, zapalenie płuc i zapalenie szpiku.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych uogólnionej wysypki z częstością występowania określoną jako „nieznana”.

Ipratropium, salbutamol

(PSUSA/00001781/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ipratropium z salbutamolem, leków stosowanych w leczeniu skurczu oskrzeli u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL tak, aby odpowiednio dodać ostrzeżenie o kwasicy mleczanowej, dodać kwasicę mleczanową z częstością „częstość nieznana” i uzupełnić szczegóły dotyczące monitorowania kwasicy mleczanowej w razie przedawkowania. Kwasicę mleczanową notowano w związku ze stosowaniem dużych dawek terapeutycznych krótko działających agonistów receptorów beta, podawanych dożylnie i w nebulizacji, głównie u pacjentów leczonych z powodu ostrego nasilenia się skurczu oskrzeli w ciężkiej astmie lub obturacyjnej chorobie płuc. Zwiększenie stężenia mleczanów może doprowadzić do duszności i kompensacyjnej hiperwentylacji, co może być mylnie zinterpretowane jako objaw niepowodzenia leczenia astmy i doprowadzić do niewłaściwego zwiększenia dawki krótko działających agonistów receptorów beta. W związku z tym zaleca się kontrolować, czy u pacjenta nie zwiększa się stężenie mleczanów w surowicy i czy skutkiem tego nie rozwija się kwasica metaboliczna.

Levobunolol (PSUSA/00010109/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewobunolol (tylko we wskazaniach okulistycznych), leków stosowanych m.in. w leczeniu jaskry.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL, uczucie ciała obcego w oku, łysienie oraz reakcje nadwrażliwości, w tym objawy podmiotowe lub przedmiotowe alergii oka i alergii skórnej (takie jak

obrząk, zaczerwienienie oka oraz wysypka skórna) z częstością „nieznana”.

Omega-3-acid-ethyl esters

(PSUSA/00010312/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną estry etylowych kwasów omega-3, leków stosowanych w leczeniu hipertrójglicydemii i jako profilaktyka wtórna u pacjentów z po zawale mięśnia sercowego.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia aby estry etylowych kwasów omega-3 stosować z ostrożnością u pacjentów ze znaną nadwrażliwością lub alergią na ryby. Dodatkowo w punkcie 4.8 ChPL należy dodać do działań niepożądanych świąd i pokrzywkę z nieznaną częstością występowania.

Octenidine dihydrochloride, phenoxyethanol

(PSUSA/00002199/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dichlorowodorek oktenidyny (z fenoksyetanołem lub bez), leków stosowanych do dezynfekcji.

Zmiana dotyczy wszystkich produktów leczniczych do stosowania na skórę (nie dotyczy stosowania dopochwowego) i polega na dodaniu w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia, że stosowanie roztworu wodnego oktenidyny (0,1%, z fenoksyetanołem lub bez) do odkażania skóry przed zabiegami inwazyjnymi wiązało się z ciężkimi reakcjami skórnymi u wcześniaków z małą masą urodzeniową. Lek ten należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Należy usunąć jego nadmiar i upewnić się, że <roztwór><żel> nie pozostaje na skórze dłużej, niż to konieczne (dotyczy to również materiałów nasączonych roztworem stykających się bezpośrednio z ciałem pacjentów). Dodatkowo, w okresie objętym analizą potwierdzono sygnały dotyczące bezpieczeństwa, w tym występowanie ciężkich reakcji w miejscu podania po niezgodnym ze wskazaniami zastosowaniu do oka dichlorowodorku oktenidyny (z fenoksyetanołem lub bez). Zakwalifikowano to jako istotne zidentyfikowane ryzyko. Z tego powodu w drukach informacyjnych zamieszczono ostrzeżenie z informacją, że nie należy podawać do oka dichlorowodorku oktenidyny (z fenoksyetanołem lub bez).

Promestriene (PSUSA/00009271/201703)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną promestrien (dotyczy tylko produktów w postaci kremu i kapsułek dopochwowych), leków stosowanych w leczeniu atrofii pochwy (kapsułki) z powodu nie-

doboru estrogenu oraz leczeniu sromu, atrofii przedstonkowej i pochwowej (krem).

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych krwawienia z pochwy z częstością określoną jako „nieznana”.

Roxithromycin (PSUSA/00002669/201612)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną roksytromycynę, leków stosowanych w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dolnych dróg oddechowych, infekcji skóry i tkanek miękkich oraz infekcji narządów płciowych w określonych warunkach.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.8 ChPL zaburzeń widzenia i niewyraźnego widzenia do listy działań niepożądanych z częstością „nieznana”. Ponadto w punkcie 4.7 ChPL należy dodać informację, że przedmiotowe działania niepożądane mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Saccharomyces boulardii

(PSUSA/00009284/201702)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających *Saccharomyces boulardii*, stosowanych jako leki probiotyczne.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8 ChPL – dodania przeciwwskazania stosowania *S. boulardii* u pacjentów w stanie krytycznym lub ze znacznie zmniejszoną odpornością oraz informacji o notowanych rzadkich przypadkach fungemii (i wykrywaniu szczepów *Saccharomyces* we krwi), w większości przypadków u pacjentów z założonym wkłuciem centralnym, w stanie krytycznym lub ze znacznie zmniejszoną odpornością, powodujących najczęściej gorączkę. W większości przypadków fungemia ustępowała po przerwaniu stosowania *Saccharomyces boulardii*, podaniu leczenia przeciwgrzybiczego i w razie konieczności wyjęcia cewnika. Niemniej jednak, w przypadku niektórych pacjentów w stanie krytycznym skutki były śmiertelne. Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających żywe drobnoustroje, należy zwrócić szczególną uwagę na postępowanie z produktem w obecności pacjentów, szczególnie z wkłuciem centralnym, ale także obwodowym, również tych, którzy nie przyjmują *Saccharomyces boulardii*, aby uniknąć możliwości jakiegokolwiek zakażenia za pośrednictwem rąk i (lub) rozprzestrzeniania się drobnoustrojów w powietrzu. Ponadto fungemie u pacjentów z wkłuciem centralnym i w stanie krytycznym lub pacjentów ze

znacznie zmniejszoną odpornością należy dodać do działań niepożądanych z częstością występowania „bardzo rzadko”.

Topiramate (PSUSA/00002996/201701)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną topiramate, leków stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych i zapobieganiu migrenie.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL informacji, że topiramate podawany kobietom w ciąży może działać szkodliwie i hamować rozwój płodu (niedobór masy ciała w stosunku do wieku ciążowego i mała urodzeniowa masa ciała). Dane z rejestru ciąży z Ameryki Północnej (NAAED, ang. *North American Antiepileptic Drug*) dotyczące monoterapii topiramatem wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania dużych wad wrodzonych (4,3%), w porównaniu z referencyjną grupą nieotrzymującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią występuje zwiększone ryzyko działania teratogennego związanego ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej. Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiety w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy i zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej. Ponadto w punkcie 4.6 ChPL należy dodać informację, że u ludzi topiramate przenika przez barierę łożyska i stwierdzano podobne stężenia we krwi pępowinowej i krwi matki.

Quinine (PSUSA/00002598/201611)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chininę, leków stosowanych w leczeniu m.in. malarii i skurczów nocnych.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4.4 ChPL ostrzeżenia, że chinina wykazuje zależne od dawki działanie wydłużające odstęp QT. Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z chorobami predysponującymi do wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym. Ponadto w punkcie 4.5 ChPL należy dodać zalecenie o zachowaniu ostrożności podczas podawania chininy razem z lekami mogącymi wydłużać odstęp QT. Dodatkowo punkt ten należy zaktualizować o informacje, że chinina może powodować zwiększenie stężenia fenobarbitalu i karbamazepiny. Podczas podawania chininy jednocześnie z tymi lekami pacjenta należy ściśle obserwować.

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

W świetle informacji zawartych w przeanalizowanych PSUR, można przyjąć, że nie istnieją nowe istotne ustalenia mające wpływ na ogólny profil bezpieczeństwa produktów leczniczych, zawierających poniżej przedstawione substancje czynne, a korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych, objętych poniższymi procedurami, 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 wskazań. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Irinotecan hydrochloride trihydrate (FR/H/PSUR/0009/002-003)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktu leczniczego Campto (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) zawierającego jako substancję czynną irinotecan oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 07.09.2009 do 04.05.2014.r. Produkt Campto jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy).

Na podstawie oceny dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu i przedłożonego przeglądu literatury ilość dowodów jest wystarczająca do uzasadnienia związku przyczynowego pomiędzy występowaniem działań niepożądanych - stłuszczeniowego zapalenia wątroby i stłuszczenia wątroby, a stosowaniem irinotekanu. Dlatego też podmiot odpowiedzialny został proszony o aktualizację punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o powyższych działaniach niepożądanych w tabeli dotyczącej nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu do obrotu, w kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”.

Venlafaxine (SE/H/PSUR/0050/001)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną wenlafaksynę oraz obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 06.05.2009 r. do 05.05.2012 r. Wenlafaksyna jest stosowana w leczeniu depresji, w tym depresji z towarzyszącym lękiem, oraz w zapobieganiu jej nawrotom.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących indukcji CYP3A4 i interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu dodano w punkcie 4.5 ChPL informację, że:

Badania in-vivo wskazują, iż wenlafaksyna jest stosunkowo słabym inhibitorem CYP2D6. In vivo wenlafaksyna nie wykazuje działania hamującego na CYP3A4 (alprazolam i karbamazepina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C9 (tolbutamid) oraz CYP2C19 (diazepam).

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nieplanowanej ciąży u pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne podczas leczenia wenlafaksyną. Jednak brak wyraźnego dowodu, iż było to wynikiem interakcji lekowej z wenlafaksyną, gdyż nie prowadzono badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Eprosartan hydrochlorothiazide (DE/H/PSUR/0033/002)

Eprosartan mesylate (DE/H/PSUR/0032/002)

Powyższe procedury podziału pracy dotyczyły produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną eprosartan z hydrochlorotiazylem, a także sam eprosartan i obejmowały ocenę danych zebranych w okresie od 01.05.2009 r. do 30.04.2012 r. Eprosartan w monoterapii i w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Podczas procedury ciężkie i nie ocenione jako ciężkie przypadki bólu stawów z dodatnim upośledzeniem i dodatnim dopasowaniem zostały zidentyfikowane jako nowe działanie niepożądane dla produktów leczniczych zawierających eprosartan z hydrochlorotiazylem oraz sam eprosartan. W związku z powyższym ból stawów powinien zostać dodany w punkcie 4.8 ChPL z częstością określona jako „nieznana”.

Materiały źródłowe:

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

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

Julita Włosowska

Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków - przypomnienie

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji wyraża swoją wdzięczność wszystkim osobom, które zgłaszają niepożądane działania leków. Zdajemy sobie sprawę, że przekazywanie opisów przypadków stanowi dodatkowe obciążenie i tak już bardzo zajętych lekarzy i innych osób wykonujących zawody medyczne.

Doceniamy także wkład pacjentów i ich opiekunów w przesyłanie informacji o powikłaniach polekowych. Zgłoszenia te pozwalają poznać punkt widzenia chorych na stosowaną terapię. Jesteśmy wdzięczni za wszystkie dane, ale jednocześnie przypominamy, że nie możemy udzielać porad medycznych.

Na stronie internetowej Urzędu

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

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

Na naszej stronie internetowej:

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

znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz.

Formularze opracowane przez Urząd nie są obowiązkowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji:

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

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

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

Niestety nie ma jeszcze możliwości przekazywania zgłoszeń bezpośrednio przez Internet.

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

Więcej na temat tej grupy leków można przeczytać

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