

Słowo wstępne Prezesa Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Wiceprzewodniczący Rady Zarządzającej Europejskiej Agencji Leków (EMA)

Szanowni Państwo,

Oddajemy do rąk Państwa rozszerzony numer Almanachu, poświęcony wyłącznie zmianom i nowościom w dziedzinie szeroko pojętej wiedzy o działaniach niepożądanych produktów leczniczych, które miały miejsce w ubiegłym roku. Jest to pierwszy monograficzny numer „Almanachu” w blisko dwudziestoletniej jego historii. Zdaję sobie sprawę, że zbiorcze przedstawienie zawartości pisma może okazać się trudne, przyjąłem więc kryterium chronologiczne tej bardzo skrótovej prezentacji „Biuletynu”.

I tak w pierwszym numerze „Biuletynu” znajduje się artykuł, w którym chcielibyśmy przedstawić zmiany wprowadzone w naszych wytycznych dotyczących sposobu postępowania z materiałami edukacyjnymi, zawartymi w dokumencie „Informacja Prezesa Urzędu z dnia 16.11.2021 w sprawie zasad oceny i zatwierdzania materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (z ang. Risk Management Plan, RMP)”. Zmiany, jakie wprowadziliśmy oparte są na doświadczeniach z dotychczasowej współpracy z podmiotami odpowiedzialnymi przy ocenie i akceptacji materiałów edukacyjnych. Wytyczna jest przykładem współpracy Urzędu z przedstawicielami Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych Infarma, którzy brali czynny udział w pracach nad dokumentem. Numer pierwszy zawiera także elementy stałe, występujące we wszystkich „Biuletynach” – czyli informacje odnoszące się do decyzji organów europejskich związane z bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów. W skład numeru drugiego Biuletynu Bezpieczeństwa Produk-



tów Leczniczych wchodzi obszerny artykuł o stosowaniu chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych w laktacji (ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa dziecka karmionego naturalnie). Elementy stałe pokrótce przedstawiłem w omówieniu poprzedniego „Biuletynu”.

W kolejnym, trzecim Biuletynie zamieściliśmy tekst dotyczący depreskrypcji – coraz bardziej aktualnym zjawisku odstawiania leków (także ich połączeń), dla których aktualnie nie ma wskazań lub w sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta zwiększa ryzyko indukowania działań niepożądanych/ groźnych interakcji. W pracy przed-

stawiono praktyczne aspekty depreskrypcji w farmakoterapii oraz opisano jej wpływ na racjonalność farmakoterapii oraz zmniejszenie ryzyka jatrogenizacji. Stałe elementy są prezentowane przy omówieniu numeru pierwszego „Biuletynu”.

Wreszcie ostatnia edycja „Biuletynu” przedstawia – podsumujemy informacje z poprzednich numerów - streszczenia decyzji Organów Europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. ProcedurWzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej.

Powstawanie regularnych informacji dotyczących DNPL byłoby niemożliwe bez aktywnego i szerokiego udziału zgłaszających. „Finis coronat opus” – każdy numer „Biuletynu” kończy więc prośba o zgłaszanie niepożądanych działań leków, ze wskazówkami jak przekazywać informacje.

Składając Państwu życzenia pomyślnego Nowego Roku – zachęcam do lektury.

Prezes Urzędu

dr Grzegorz Cessak

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 1/2022

Aktualizacja Informacji Prezesa Urzędu w sprawie zasad oceny i zatwierdzania materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem

Update of the Information of the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products on rules of the evaluation and approval of educational materials in the aspect of implementation of the Risk Management Plan

dr n. farm Krystyna Cegielska-Perun

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo farmakoterapii, materiały edukacyjne, aktualizacja Informacji Prezesa Urzędu/URPL, Plan Zarządzania Ryzykiem

Streszczenie

W artykule omówiono zmiany wprowadzone w zapisach dotyczących sposobu postępowania z materiałami edukacyjnymi, które zawarte są w obowiązującym dokumencie Informacji Prezesa Urzędu z dnia 16.11.2021 w sprawie zasad oceny i zatwierdzania materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (z ang. Risk Management Plan, RMP).

Key words: pharmacovigilance, educational material, Update of the Information of the President of the Office, Risk Management Plan

Abstract

The article discusses actualizations implemented in provisions concerning how to deal with educational materials, which are included in the binding document Information of the President of the Office of 16.11.2021 on rules for the evaluation and approval of educational materials in the aspect of implementation of the Risk Management Plan (RMP).

Wprowadzenie

Produkty lecznicze oprócz działania korzystnego mogą wpływać na organizm w sposób niezamierzony i szkodliwy. Działania takie, zwane działaniami niepożądanymi, stanowią ryzyko stosowania leków. Aktywności podejmowane w celu ograniczenia ryzyka dzielimy na rutynowe oraz dodatkowe. Do rutynowych środków minimalizacji ryzyka zaliczamy informacje zawarte w drukach informacyjnych (charakterystyka produktu leczniczego - ChPL i ulotka dla pacjenta), oznaczenie opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, wielkość opakowania, kategoria do-

stępności produktu leczniczego na rynku.

W momencie, kiedy rutynowe środki minimalizacji ryzyka są niewystarczające wprowadza się *dotkliwe działania (środki)*, takie jak: programy edukacyjne w tym materiały edukacyjne, kontrolowane programy dostępu i inne środki minimalizacji ryzyka (np. komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia, kontrolowane systemy dystrybucji, programy zapobiegania ciąży). *Materiały edukacyjne (ME) to zatem dodatkowy środek minimalizacji ryzyka.* ME mają na celu poprawę bezpieczeństwa stosowania produktu, a więc zapobiegać albo ograniczać występowanie działań niepożądanych, zmniejszać ich

ciężkość lub wpływ na pacjenta w przypadku wystąpienia tych działań, albo przynajmniej informować o nich [1, 2].

ME są przygotowywane wg określonych wytycznych (*Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*): Moduł V – Risk Management System, Moduł XVI – Risk Minimisation Measures – Selection of tools and effectiveness indicators oraz Moduł XVI Addendum I – Educational materials), a ich treść jest uzgadniana z URPL, WM i PL (dalej Urząd) [2, 3].

Informacja o ME wymieniona jest w Planie Zarządzania Ryzykiem (z ang. *Risk Management Plan, RMP*) w części V i VI RMP, a kluczowe elementy materiałów edukacyjnych są zawarte w części VII RMP w aneksie 6 zgodnie z GVP Moduł V rew. 2 [2, 4, 5]. Dodatkowo warunki pozwolenia są opisane w Aneksie II.D: Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, załącznika do decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego.

Dnia 16.11.2021 r. na stronie internetowej Urzędu, w zakładce Aktualności oraz w zakładce Produkty lecznicze -> Monitorowanie bezpieczeństwa leków -> Opracowania dotyczące bezpieczeństwa -> Materiały edukacyjne zostały opublikowane nowe zalecenia, precyzujące sposób postępowania ze składanymi do oceny przez podmioty odpowiedzialne materiałami edukacyjnymi [4].

Uaktualniony dokument o nazwie Informacja Prezesa Urzędu z dnia 16.11.2021 r. w sprawie zasad oceny i zatwierdzania materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (z ang. *Risk Management Plan, RMP*) (dalej Informacja Prezesa) zastąpił poprzednio obowiązującą instrukcję z 2019 roku [4, 5]. Aktualizacja zaleceń związana była z koniecznością doprecyzowania niektórych, zawartych w niej punktów i dodaniem nowych, nieuwjętych wcześniej zagadnień mn. dotyczących elektronicznego sposobu dystrybucji ME poprzez udostępnienia ich na cyfrowej platformie (z ang. *Digital platform for RMP educations materials; Digi-Tool*). Zmiany oparto na doświadczeniu z dotychczasowej współpracy z podmiotami odpowiedzialnymi przy ocenie i akceptacji tych materiałów oraz we współpracy ze Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA.

W porównaniu do poprzedniej Informacji Prezesa z 2019 r. ostatnio zaktualizowana Informacja Prezesa z dnia 16.11.2021 r. jest uzupełniona o :

- zapisy o możliwości oraz zasady udostępnienia

ME poprzez platformę cyfrową DigiTool;

- zapisy dotyczące możliwości oraz zasady udostępniania ME poprzez kod QR;
- zapisy dotyczące zakończenia dystrybucji ME przez podmiot odpowiedzialny i jego przedstawiciela;
- informację o postępowaniu z ME stanowiącym część druków informacyjnych.

Zgodnie z Informacją Prezesa nowe lub zaktualizowane materiały edukacyjne (ME) wynikające z RMP przedstawione przez podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciela są oceniane przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych (dalej DML) przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu lub zgodnie z warunkami ogólnymi wymienionymi w punkcie I ww. Informacji Prezesa. Dotyczy to również ME, które podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel planuje przygotować i dystrybuować w wersji elektronicznej. W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że materiały te należy przysyłać elektronicznie na adres dml@urpl.gov.pl; nie jest wymagane składanie tych dokumentów papierowo. Informacja Prezesa doprecyzowuje, że w przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel nie wprowadza do obrotu produktu leczniczego, dla którego wydano zalecenie przygotowania ME, nie jest zobowiązany do ich dystrybucji oraz informowania o tym Prezesa Urzędu.

Ważna nowa informacja, która uzupełnia poprzednią Informację Prezesa Urzędu z dnia 28 maja 2019 r. dotyczy przypadku ME, który stanowi część druków informacyjnych (np. ulotki dla pacjenta). W tej sytuacji podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel najpierw składa ME do akceptacji DML (dotyczy tylko produktów zarejestrowanych w procedurze narodowej lub MRP/DCP). Po zatwierdzeniu ME, DML przekazuje informację o ich zaakceptowaniu do podmiotu odpowiedzialnego oraz departamentu koordynującego daną procedurę. W przypadku produktów dopuszczonych w procedurze zcentralizowanej podmiot odpowiedzialny informuje DML o zatwierdzonych drukach informacyjnych zawierających ME, przysyłając informację elektronicznie na adres dml@urpl.gov.pl.

Przygotowując ME podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel powinien upewnić się, że:

1. Treść jest zgodna z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL) i zatwierdzonym RMP;
2. Narzędzie, za pomocą którego udostępnia-

ne są ME nie zawiera treści ani elementów promocyjnych;

3. Dodatkowe informacje, np. ilustracje zawarte w ME są dozwolone pod warunkiem, że zostały zaakceptowane przez Urząd.

Informacja Prezesa została również poszerzona o nowy sposób dystrybucji ME udostępnianych za pomocą platform cyfrowych (np. DigiTool; ang. *digital platform for RMP educational materials*). Elektroniczna forma dystrybucji jest często proponowanym sposobem rozpowszechnienia ME przez podmioty odpowiedzialne, nie tylko w sytuacji związanej z pandemią COVID-19, kiedy dostęp do fachowych pracowników ochrony zdrowia jest utrudniony. Jednak Urząd całkowicie nie rezygnuje z papierowej wersji dystrybucji ME. Sposób dystrybucji w dużym stopniu zależy od grupy docelowej. Trzeba pamiętać, że wersja papierowa sprawdza się w przypadku materiałów przygotowywanych dla osób w podeszłym wieku, w materiałach edukacyjnych produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach onkologicznych, a także w przypadku materiałów edukacyjnych dla farmaceutów, jeżeli nie ma możliwości wydrukowania tych informacji w aptece. Każdy przypadek dystrybucji materiałów edukacyjnych jest rozpatrywany indywidualnie przez eksperta oceniającego ME. W związku z powyższym Urząd zaleca, aby podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel wykorzystał jak najwięcej sposobów dystrybucji ME, tak aby zapewnić jak najszerszą dystrybucję zarówno w formie papierowej jak i elektronicznej.

W przypadku ME udostępnianych za pomocą platform cyfrowych (np. DigiTool):

1. treść ME w formacie word przygotowanych do udostępnienia poprzez platformę cyfrową (np. DigiTool);
2. link do wersji demonstracyjnej na platformie cyfrowej (np. DigiTool) i/lub zrzuty z ekranu przedstawiające zawartość narzędzia;
3. propozycję poziomu dostępu/kontroli dostępu do ME w wersji elektronicznej, udostępnianych poprzez platformę cyfrową (np. DigiTool) w zależności od proponowanych grup odbiorców.

Warto zwrócić uwagę, że jeżeli podmiot planuje zaktualizować ME, które w wersji elektronicznej są udostępniane również poprzez platformę cyfrową DigiTool, aktualizacje należy przeprowadzać równoległe z uaktualnieniami materiałów w innych formatach w celu zapewnienia ich zgodności.

Narzędzie za pomocą, którego udostępniane są ME

w wersji elektronicznej (np. DigiTool) może uwzględniać dodatkowe funkcje, np. test wiedzy, prośbę o informację zwrotną/ opinię w materiale elektronicznym lub narzędzia oceny skuteczności, pod warunkiem, że zostały one zaakceptowane przez Prezesa Urzędu.

W celu zwrócenia uwagi na ważność przekazywanej informacji dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego oraz w odróżnianiu przez odbiorców treści edukacyjnych od innych treści, np. promocyjnych, podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel może wprowadzić na kopercie, w tytule wiadomości e-mail i/lub w nagłówku pisma przewodniego lub wiadomości e-mail do grupy docelowej/ME następujący napis: „Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych” lub w wersji skróconej w przypadku tytułu wiadomości e-mail: „Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa URPL”.

Kolejnym nowym zagadnieniem opisanym w Instrukcji Prezesa jest możliwość udostępnienia dostępu do ME za pośrednictwem kodu QR. Podmiot odpowiedzialny przekazuje wówczas informację dotyczącą umieszczenia kodu QR oraz kod QR wraz z odpowiednim linkiem do zatwierdzenia przez Urząd. Zasady dotyczące QR kodów opisane są w odpowiedniej wytycznej Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (z ang. CMDh) [6]. Zgodnie z informacją zawartą w tej wytycznej kod QR nie może prowadzić mn. do strony podmiotu odpowiedzialnego.

Częste pytanie zadawane przez podmioty odpowiedzialne dotyczy potrzeby informowania Urzędu o zakończeniu dystrybucji ME. W Instrukcji Prezesa została wprowadzona informacja, że po zakończeniu dystrybucji ME podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel powinien odpowiednio udokumentować sposób, zakres i realizację dystrybucji ME w wewnętrznej dokumentacji podmiotu odpowiedzialnego (np. raport firmy zewnętrznej potwierdzający skuteczność dostarczenia). Urząd/DML nie wymaga przekazania potwierdzenia zakończenia dystrybucji i/lub wznowienia dystrybucji ME przez podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciela. Ta informacja będzie weryfikowana podczas kontroli systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produk-

tów leczniczych przeznaczonych dla ludzi (kontrola pharmacovigilance) przez Urząd/URPL.

Jeżeli chodzi o czas dystrybucji ME dla produktu leczniczego przez podmiot odpowiedzialny zależy ona od obecności zapisów w RMP. Dystrybucja ME prowadzona jest przez podmiot odpowiedzialny do czasu usunięcia z RMP przedmiotowego zapisu. W przypadku stałego zaprzestania wprowadzania produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny zapewnia ciągłość dystrybucji ME do czasu wygaśnięcia terminu ważności leku.

Opisywana w niniejszym artykule instrukcja ma stanowić odpowiedź dla firm farmaceutycznych nt. etapów procesu oceny, stawianych wymogów, obowiązujących podstaw prawnych. Aktualna Informacja Prezesa precyzuje sposób postępowania z materiałami edukacyjnymi, jednak, jak zaznaczono we wstępie, każdy dodatkowy środek minimalizacji ryzyka wymaga indywidualnego uzgodnienia szczegółów jego funkcjonowania z Urzędem. Pomimo tego, że pozostałe rodzaje dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, nie zostały omówione w instrukcji, tj. kontrolowane programy dostępu i inne środki minimalizacji ryzyka - kontrolowane systemy dystrybucji, programy zapobiegania ciąży, najczęściej występujące one w postaci pakietów edukacyjnych, które zawierają w składzie m.in. materiały edukacyjne dla lekarza, farmaceuty bądź pacjenta. W związku z czym ich ocena przebiega według ustalonych zasad [4]. Jednocześnie warto zasignalizować, że materiały edukacyjne nie ujęte w RMP nie podlegają ocenie przez DML.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że w najbliższym czasie planowane jest aktualizacja wytycznej *Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP): Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators* oraz planowane jest wprowadzenie dodatkowego uzupełnienia do wytycznej *Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP): Module XVI Addendum II – Methods*

for effectiveness evaluation, która będzie zawierać informacje i metody oceny efektywności środków minimalizacji ryzyka (z ang. Risk Minimization Measures, RMM). Dokumenty te były poddane konsultacji publicznej, która zakończyła się 28 kwietnia 2021 r. i obecnie jest analizowana przez *Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment committee, PRAC)* Europejskiej Agencji Leków (European Medicinal Agency, EMA).

Podsumowanie

Celem niniejszej publikacji było przedstawienie najważniejszych zmian wprowadzonych w ostatnio zaktualizowanej Informacji Prezesa w sprawie zasad oceny i zatwierdzania materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem z dnia 16 listopada 2021 r. w porównaniu do poprzedniej Informacji Prezesa Urzędu z dnia 28 maja 2019 r.

Piśmiennictwo

1. Krystyna Cegielska-Perun. Materiały edukacyjne dla farmaceutów jako element opieki farmaceutycznej nad pacjentem. *Almanach* 15(2): 2020
2. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf
3. Smyła E. Zalecenia i sposób postępowania z materiałami edukacyjnymi na podstawie informacji Prezesa Urzędu z dnia 28.05.2019 w sprawie zasad oceny i zatwierdzenia materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan, RMP). *Almanach* 14(2): 2019
4. Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Informacja Prezesa Urzędu z dnia 16.11.2021 r. w sprawie zasad oceny i zatwierdzenia materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan, RMP) <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-z-dnia-16112021-r-w-sprawie-zasad-oceny-i-zatwierdzenia-materia%C5%82%C3%B3w-edukacyjnych-w>
5. Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Informacja Prezesa Urzędu z dnia 28.05.2019 w sprawie zasad oceny i zatwierdzenia materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan, RMP) <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-28052019-w-sprawie-zasad-oceny-i-zatwierdzenia-materia%C5%82%C3%B3w>
6. CMDh position paper on the use of Mobile scanning and other technologies to be included in labelling and PL in order to provide information about the medicinal product

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

dr Krystyna Cegielska-Perun

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

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 listopada 2021 do marca 2022 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, in the period from November 2021 to March 2022, published 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 listopada 2021 do marca 2022 r.

Produkt leczniczy Stresam, zawierający jako substancję czynną etifoksynę

Produkt leczniczy Stresam, zawierający jako substancję czynną etifoksynę, wskazany jest do stosowania w leczeniu psychosomatycznych objawów lęku. Stresam dopuszczony jest do obrotu w czterech państwach UE/EOG: we Francji, na Malcie, w Bułgarii i Rumunii, dostępny jest w postaci kapsułek, które przyjmuje się codziennie przez kilka dni do kilku tygodni.

Na podstawie dostępnych wówczas danych stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny, pod warunkiem aktualizacji informacji dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem etifoksyny oraz rozpoznań komunikaty dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego skierowanego do fachowych pracowników ochrony zdrowia (ang. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC). Ponadto podmiot odpowiedzialny zobowiązany był do przeprowadzenia dodatkowych badań:

- badania dotyczącego porównania z placebo i

lorazepamem we wskazaniu „zaburzenia adaptacyjne lękowe” zgodnie z kryteriami DSM-IV,

- badanie dotyczące potencjału uzależniającego w porównaniu z benzodiazepinami,
- badanie dotyczące oznak interakcji z innymi lekami z zastosowaniem leków przeciwzakrzepowych i drugie z zastosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził ww. badania. Wyniki badania AMETIS, dotyczącego porównania skuteczności etifoksyny z placebo i z lorazepamem w monoterapii w leczeniu zaburzeń adaptacyjnych lękowych, podały w wątpliwość stosunek korzyści do ryzyka etifoksyny.

27 maja 2021 r. Francja wszczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do CHMP o ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Stresam.

Po zapoznaniu się z danymi przedłożonymi przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego jako substancję czynną etifoksynę, w tym raport z badania klinicznego AMETIS, Komitet CHMP uznał, że ze względu na pewne ograniczenia badania wzbudzające zastrzeżenia co do wiarygodności jego wyników, nie można stwierdzić braku skuteczności etifoksyny w zarejestrowanym wskazaniu.

Uznano także, że wymagane jest przeprowadzenie nowych porejstracyjnych badań skuteczności ze względu na fakt niewykazania w badaniu AMETIS przewagi etifoksyny nad placebo. CHMP stwierdził, że etifoksyna powinna być przeciwwskazana u pacjentów, u których podczas poprzedniego leczenia etifoksyną wystąpiły ciężkie przypadki zapalenia wątroby lub cytolitycznego zapalenia wątroby oraz ciężkie reakcje skórne, w tym zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i uogólnione złuszczone zapalenie skóry. W związku z tym konieczna jest aktualizacja informacji w punkcie 4.3 ChPL. Ponadto należy zaktualizować informacje w punktach 4.4 i 4.8 ChPL w celu uzupełnienia dostępnych już informacji tak, aby dostarczyć pacjentom i lekarzom najnowsze dane na temat występowania ciężkich reakcji skórnych, ciężkich reakcji wątrobowych, limfocytowego zapalenia okrężnicy i krwawienia międzymiesięczkowego oraz przedstawić sposób postępowania w przypadku ich wystąpienia w warunkach klinicznych.

W związku z powyższym CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania etifoksyny jest pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych i spełnienia warunków tj. przeprowadzenia porejstracyjnego badania skuteczności.

Komisja Europejska w dniu 24 marca 2022 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od grudnia 2021 r. do marca 2022 r, która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Abirateron
Acenokumarol
Acypimoks
Afamelanotyd
Aflibercept (wskazanie onkologiczne)
Agalzydaza alfa
Akalabrutynib
Aklidyny bromek
Aksykabtagen cyloleucel

Alektynib
Alergeny dla celów leczniczych: pyłek brzozy białej (tabletki podjęzykowe)
Alirokumab
Alpelisyb
Alprostadyl (wskazanie w utrzymaniu drożności przewodu tętniczego)
Amlodypina + ramipryl, amlodypina + hydrochlorotiazyd + ramipryl, hydrochlorotiazyd + ramipryl
Amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd + walsartan,
Andeksanet alfa
Angiotensyna II
Apalutamid
Argipresyna
Asfotaza alfa
Ataluren
Atazanawir
Atidarsagen autotemcel
Autologiczne ludzkie komórki nabłonka rogowki uzyskane w wyniku ekspansji ex vivo, zawierające komórki macierzyste
Autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie
Awaprytynib
Awatrombopag
Baloksawir marboksył
Baricytynib
Bazyliksimab
Beklometazon + formoterol fumaranu + bromek glikopironiowy
Berotrastat
Betibeglogene autotemcel
Białko surowicy ludzkiej
Biktegrawir + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru
Binimetynib
Breksipirazol
Brodalumab
Bromfenak
Brygatynib
Budezonid (wyłącznie dla produktów rejestrowanych w procedurach centralnych)
Budezonid (wyłącznie dla produktów rejestrowanych w procedurach krajowych)
Budezonid + salmeterol
Bulewiryd
Buprenorfina (implant)
Cefepim
Cefiderokol
Cefuroksym (podanie śródgałkowe)
Cenegermia
Cerliponaza alfa
Chlormetyna
Chloropropyksen
Cydofowir
Cytarabina

Darolutamid
Daunorubicyna
Daunorubicyna + cytarabina
Deksametazon + netylmycyna
Deksametazon + tobramycyna (produkty do stosowania w okulistyce i otolaryngologii)
Dekschlorfeniramina
Delafloksacyna
Dezogestrel
Dicytrynian tripotasu bizmutu + metronidazol + tetracyklina
Dihydroergotamina
Dokozanol
Dolutegrawir + ryliwiryna
Efawirenz + emtrycytabina + tenofowir
Efmoroktokog alfa
Enkorafenib
Entrekty nib
Epoetyna teta
Erenumab
Erawacyklina
Ewerolimus (wskazany w przypadku podwyższonego gwaździaka olbrzymiokomórkowego (SEGA), naczyńniakomięśniakotłuszczaka nerki, opornych na leczenie napadów drgawkowych)
Ewerolimus (wskazany do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym, zaawansowanej postaci raka piersi, guzach neuroendokrynych (nowotwory przewodu pokarmowego, płuc lub trzustki)
Ewerolimus (wskazanie w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepionego narządu)
Ewinakumab
Febuksostat
Fedratynib
Fenfluramina
Fenofibrat + prawastatyna
Fenylopropanoloamina
Fibrynogen ludzki
Flunaryzyna
Flucynolon (implant do ciała szklistego)
5-fluorouracyl + kwas salicylowy
Flutykazon propionianu + formoterol fumaranu
Folkodyna
Folkodyna + biclotymol + maleinian chlorfenaminy
Formoterol + glikopironiowy bromek + budesonid
Fostamatinib
Fostemsawir
Fozynopryl, fozynopryl + hydrochlorotiazyd
Furoinian flutykazonu
Furoinian flutykazonu + wilanterol
Galsulfaza
Gefitynib
Gemtuzumab ozogamycyny
Giwosyran
Glasdegib

Glekaprewir + pibrentaswir
Glibenklamid
Glibenklamid + metforminy chlorowoderek
Glikopironium + formoterolu fumaran dwuwodny
Glimepiryd + pioglitazon, metformina + pioglitazon, pioglitazon
Glukagon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Guselkumab
Goserelina
Hemina
Hydrokortyzon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie, wskazanych w niedoczynności kory nadnerczy, stosowanych u dzieci)
Hydroksymocznik
Ibuprofen + pseudoefedryna
Idelalizyb
Idursulfaza
Ikatybant
Imlifidaza
Imigluceraza
Imipenem + cylastatyna + relebaktam
Immunoglobulina anty-D
Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom
Indakaterol + mometazonu furoinian
Indakaterol + mometazonu furoinian + bromek glikopironium
Indu (In-111) chlorek, indu (In-111) oksyna
Inhibitor C1 (ludzki)
Inhibitor C1-esterazy (wyłącznie dla produktów rejestrowanych narodowo)
Inklisiran
Inotersen
Insulina lizpro
Interferon beta-1a (podanie domięśniowe)
Interferon beta-1a (podanie podskórne)
Interferon beta-1b
Iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor
Iwermektyna (do stosowania miejscowego)
Jodowana (131I) jobenguan
Kalcyfediol
Kalcytonina łososiowa (syntetyczny analog kalcytoniny z węgorza)
Kanakinumab
Kannabidiol (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Kapecytabina
Kapsaicyna
Kaptopryl + hydrochlorotiazyd
Karfilzomib
Karmustyna
Kladrybina (w leczeniu stwardnienia rozsianego)
Klewidy pina
Konestat alfa
Kryzaborol

Kryzanlizumab
Kwas 5-aminolewulinowy
Kwas bempediowy, kwas bempediowy + ezetymib
Kwas deoksycholowy
Kwas obetycholowy
L-argininy chlorowodorek + L-lizyny chlorowodorek
Lanadelumab
Lanreotyd
Larotrektylib
Latanoprost + netarsudil
Laronidaza
Lefamulin
Lewodopa
Lewofloksacyna + deksametazon (krople do oczu)
Lidokaina + fenylefryna + tropikamid
Linagliptyna, linagliptyna + metformina
Lipegfilgrastym
Lizat bakterii każdego z wymienionych szczepów: Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes
Lizat bakterii każdego z wymienionych Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes + Streptococcus pneumoniae, Streptococcus aga
Lomitapid
Lonococog alfa
Lowastatyna
Ludzki czynnik zespółu protrombiny
Lumakaftor + iwakaftor
Lumazyran
Luspatercept
Macymorelina
Magnezu siarczan + potasu siarczan + sodu siarczan
Manidypina
Marawirok
Metformina
Metoksyfluran
Migalastat
Milnacipran
Mirabegron
Mizoprostol (wskazanie w leczeniu schorzeń żołądkowo-jelitowych)
Mizoprostol (wskazanie ginekologiczne – wywołanie porodu)
Moksyfloksacyna (podanie miejscowe do oczu)
Montelukast
N(2)-L-alanylo-L-glutamina
Nadifloksacyna
Netarsudil
Newirapina
Nitrendypina
Nonakog beta pegylowany
Nusinersen

Odtłuszczony proszek z orzechów ziemnych
Ofloksacyna (do stosowania miejscowego)
Oksaliplatyna
Olodaterol + tiotropium
Olopatadyna
Onasemnogen abeparawovek
Osilodrostat
Ozanimod
Ozenoksacyna
Padeliporfin
Palbocyklib
Paliperidon, palmitynian paliperidonu
Paliwizumab
Pamidronian
Panobinostat
Parathormon
Patisyran
Peginterferon beta-1a
Pemigatynib
Pertuzumab
Pertuzumab + trastuzumab
Pilokarpina + tymolol
Polatuzumab wedotyny
Polisiarczan pentosanu sodu (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Prasteron (stosowanie dopochwowe, globulki)
Pretomanid
Propranolol
Propranolol (z wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)
Rad-223
Ranitydyna
Regadenozon
Remdesiwir
Romozumab
Roztwór aminokwasów i glukozy z roztworem węglowodanów lub elektrolitami, lub bez (roztwór do infuzji)
Roztwór aminokwasów, glukozy i emulsji tłuszczowej z roztworem węglowodanów lub elektrolitami, lub bez (roztwór do infuzji), (z wyjątkiem produktu leczniczego Numeta)
Rurioktokog alfa pegol
Rylpiwiryna (do stosowania doustnego)
Rysdyplam
Ryzedronian sodu
Saksagliptyna + dapagliflozyna
Sakubitryl + walsartan
Salmeterol + flutykazonu propionian (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Semaglutyd
Sferoidy ludzkich autologicznych chondrocytów powiązanych z macierzą
Sofosbuwir + welpataswir
Sofosbuwir + welpataswir + woksylaprewir
Solifenacyna + tamsulozyna

Sonidegib
Sotagliflozyna
Susoktokog alfa
Szczepionka czterowalentna przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), (COMIRNATY)
Szczepionka pandemiczna przeciw grypie (H5N1) (rozszerzonej wirion, inaktywowana, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw cholercie doustna, żywa
Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola-Zaire (żywa)
Szczepionka przeciw COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana]), (Vaxzevira)
Szczepionka przeciw Covid-19 (ad26.cov2-s [rekombinowana]), (VOVID-19 Vaccine Janssen)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H5N1) (żywa atenuowana, do nosa)
Szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce (żywa, atenuowana)
Szczepionka przeciw ospie prawdziwej (żywy, zmodyfikowany wirus krowianki, szczep Ankara)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rekombinowane DNA), adsorbowana
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) (rekombinowana, adsorbowana)
Tafamidis
Tafluprost
Tagraksofosp
Takrolimus (do podania miejscowego)
Tamsulozyna
Tasimelton
Temsirolimus
Terlipresyna
Tianeptyna
Tiapryd
Tiokolchikozyd, paracetamol + tiokolchikozyd
Tiotepa (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Tisagenlecleucel
Tobramycyna (produkty do stosowania w okulistyce i otolaryngologii)
Tobramycyna (proszek do inhalacji w kapsułkach)
Tokofersolan
Toksyny botulinowej typu A
Tolwaptan (wskazany w leczeniu osób dorosłych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotrobiełowego nerek)
Tolwaptan (wskazany w leczeniu hiponatremii wtórnej do zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH))
Trametynib
Trastuzumab derukstekan
Treosulfan (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Treprostynil
Triamcynolon (produkty wewnątrzgałkowe)

Trójglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych ze związkami mineralnymi albo elektrolitami, lub bez (roztwór do infuzji)
Turoktokog alfa pegylowany
Tymolol (preparaty do oczu)
Urapidyl
Walgancyklowir
Wedolizumab
Wolanesorsen
Woretygeny neparwówek
Wyciąg z kory brzozy (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Zawiesina fosolipidów z płuc wołowych
Żelazo [w postaci żelaza(III) maltolu]

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 listopada 2021 do marca 2022 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 modyfikację jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Apiksaban (PSUSA/00000226/202105)
 Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eliquis** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną apiksaban, stosowanego w celu zapobiegania epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), udarom mózgu oraz zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf), a także w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej oraz zapobiegania ZZG i ZP. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania zapalenia naczyń skóry jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Atezolizumab (PSUSA/00010644/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecentriq** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, wskazanego w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym (UC), niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP), potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym – zalecenie trwałego zaprzestania stosowania atezolizumabu w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia ≥ 2 . Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji informacji w ulotce dla pacjenta na temat cukrzycy i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Awelumab (PSUSA/00010635/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Bavencio** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną awelumab, wskazanego do stosowania w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC), z rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC) lub z rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania informacji na temat immunogenności. Ponadto rekomendacja dotyczy uzupełnienia informacji w ulotce dla pacjenta na temat cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Azacytydyna (PSUSA/00000274/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vidaza** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną azacytydynę, wskazanego do leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML), ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat zespołu różnicowania jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Bimatoprost (PSUSA/00000413/202103), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **LUMIGAN** zawierającego jako substancję czynną bimatoprost i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bimatoprost i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty wskazane są do stosowania w celu obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przewlekłej jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu wewnątrzgałkowym u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania ostrzeżenia i informacji o ryzyku wystąpienia periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn.

Brentuksymabu vedotin

(PSUSA/00010039/202102)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Adcetris** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brentuksymabu vedotin, wskazanego do stosowania w leczeniu pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*), układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) albo ze skórny chłoniakiem T-komórkowym (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania ostrzeżenia i informacji na temat niepożądanych działań takich jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) oraz zapalenie tkanki łącznej. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia dla fachowego personelu medycznego o ryzyku reakcji wynacznienia.

Brywaracetam (PSUSA/00010447/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Briviact** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brywaracetam, wskazanego w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania działań niepożądanych których nie można wykluczyć po przedawkowaniu brywaracetamy: nudności, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, lęk zmęczenie, drażliwość, agresja, bezsenność, depresja i myśli samobójcze.

Budezonid (PSUSA/00010664/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jorveza** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną budezonid, wskazanego do stosowania u dorosłych w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania obrzęku naczynioruchowego jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Cemiplimab (PSUSA/00010780/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **LIBTAYO** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną cemiplimab, wskazanego do stosowania w leczeniu pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC lub locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC*), z rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. *locally advanced basal cell carcinoma, laBCC lub metastatic basal cell carcinoma, mBCC*) lub z nie drobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer, NSCLC*). Zmiana dotyczy uzupełnienia informacji w ulotce dla pacjenta na temat kwasicy ketonowej związanej z cukrzycą typu 1.

Dabigatranu eteksylan

(PSUSA/00000918/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Pradaxa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eteksylanu dabigatran, stosowanego jako lek przeciwzakrzepowy w leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych – ŻChZZ (ang. *venous thromboembolic events, VTE*), zapobieganiu nawrotom ŻChZZ oraz prewencji ŻChZZ. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działania niepożądanego nefropatii związanej z leczeniem przeciwzakrzepowym (ang. *anticoagulant-related nephropathy, ARN*).

Dazatynib (PSUSA/00000935/202106)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sprycel** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dazatynib, wskazanego do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myelogenous leukemia, CML*) z chromosomem

Philadelphia (ang. *Philadelphia chromosome positive, Ph+*), ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania ostrzeżenia i informacji o chłonnokotoku jako działaniu niepożądanym.

Deksmedetomidyna

(PSUSA/00000998/202103), (dla produktów

dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dexdor** zawierającego jako substancję czynną deksmedetomidynę i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksmedetomidynę i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są do sedacji dorosłych pacjentów Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej wymagających poziomu sedacji nie głębszego niż pobudzenie w reakcji na głos oraz do sedacji pacjentów niezaintubowanych przed lub podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania moczówki prostej jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Delamanid (PSUSA/00010213/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Deltyba** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną delamanid, stosowanego w ramach leczenia skojarzonej wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. *multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB*). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działania niepożądanego, omamów, z częstością występowania określaną jako częsta. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji informacji na temat oporności.

Dimetylu fumaran (wskazanie w leczeniu stwardnienia rozsianego),

(PSUSA/00010143/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tecfidera** dopuszczonego do obrotu centralnie zawierającego jako substancję czynną fumaran dimetylu, stosowanego u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego, łysienie, z częstością występowania określaną jako częsta.

Dolutegrawir, dolutegrawir + abakawir + lamiwudyna, dolutegrawir + lamiwudyna (PSUSA/00010075/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Tivicay, Triumeq, Dovato** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancje czynne odpowiednio dolutegrawir, dolutegrawir z abakawirem i lamiwudyną, dolutegrawir i lamiwudynę. Produkty te są wskazane w leczeniu osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania napadów paniki jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Dupilumab (PSUSA/00010645/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Dupixent** dopuszczonego do obrotu centralnie zawierającego jako substancję czynną dupilumab, wskazanego do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry, wskazanego jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, wskazanego jako leczenie uzupełniające osób z ciężkim przewlekłym zapaleniu nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*, CRSwNP). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działania niepożądanego, zespół suchego oka, z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Durwalumab (PSUSA/00010723/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imfinzi** dopuszczonego do obrotu centralnie zawierającego jako substancję czynną durwalumab, wskazanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego nie drobnokomórkowego raka płuc (w monoterapii) oraz rozległego drobnokomórkowego raka płuca (terapia skojarzona). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania zapalenia trzustki jako działanie niepożądane.

Empagliflozyna, empagliflozyna + metformina (PSUSA/00010388/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Jardiance, Synjardy** dopuszczonych

do obrotu centralnie zawierających jako substancje czynne, odpowiednio, empagliflozynę i empagliflozynę z metforminą. Wskazne do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (Jardiance, Synjardy) oraz w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (Jardiance). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji empagliflozyny z litem.

Enoksaparyna (PSUSA/00010833/202104), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Inhixa** zawierającego jako substancję czynną enoksaparynę i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną enoksaparynę i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, w ostrym zespole wieńcowym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji o ostrej uogólnionej osutce krostkowej (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Eslikarbazepiny octan (PSUSA/00001267/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zebinix** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną eslikarbazepiny octan, wskazanego w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania lub modyfikacji informacji na temat działań niepożądanych: zespół przypominający SIADH, zaburzenia czynności wątroby związane z lekiem. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji informacji w punkcie 4.6 ChPL odnośnie stosowania leku w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym.

Fremanezumab (PSUSA/00010758/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **AJOVY** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fremanezumab, wskazanego do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migrena w miesiącu. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania reakcji anafilaktycznej jako działanie niepożądane.

Guanfacyna (PSUSA/00010413/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Intuniv** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną guanfacynę, wskazanego w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu ChPL w celu zmiany informacji o myślach samobójczych oraz dodania ostrzeżeń dla opiekunów i pracowników ochrony zdrowia o potencjalnych zachowaniach samobójczych. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania informacji o agresji jako działaniu niepożądanym występującym z częstotliwością określaną jako niezbyt częsta.

Imatynib (PSUSA/00001725/202105), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Glivec** zawierającego jako substancję czynną imatynib i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną imatynib i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są jako leki przeciwnowotworowe w leczeniu następujących chorób: przewlekła białaczka szpikowa (ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*, CML), ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) Ph+, choroby mielodysplastyczne lub mieloproliferacyjne (ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*, MD/MPD), zaawansowany zespół hipereozynofilowy (ang. *Hypereosinophilic Syndrome*, HES) lub przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*, CEL), guzy podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*, GIST), guzowaty włóśniakomięsak skóry (ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*, DFSP). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu

dodania zapalenia tkanki tłuszczowej, w tym rumień guzowaty, jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Inotersen (PSUSA/00010697/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tegsedi** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną inotersen, wskazanego do stosowania w leczeniu polineuropatii u dorosłych z rodzinną amyloidozą transtyretynową (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis*, hATTR). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat ryzyka odrzucenia przeszczepienia wątroby u pacjentów, którzy poddali się zabiegowi przeszczepienia wątroby w trakcie leczenia inotersenem oraz zaleceniu o comiesięcznym kontrolowaniu czynności wątroby u tych pacjentów.

Ipilimumab (PSUSA/00009200/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Yervoy** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ipilimumab, wskazanego do stosowania w leczeniu czerniaka, raka nerkowokomórkowego (RCC), nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP), złośliwego międzybłoniaka opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM), raka jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability high*, MSI-H). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowych działań niepożądanych: zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie płuc, cukrzyca i cukrzycowa kwasica ketonowa.

Izatuksymab (PSUSA/00010851/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **SARCLISA** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną izatuksymab, wskazanego do stosowania u pacjentów dorosłych ze szpiczakiem mnogim. Zmiana dotyczy aktualizacji ChPL celem dodania informacji o odnotowanych przypadkach błędów w stosowaniu produktu leczniczego.

Kabotegrawir (PSUSA/00010900/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktu

lecniczego **Vocabria** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kabotegrawir, wskazanego w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta: myśli samobójcze i próba samobójcza, występujących w szczególności u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Liraglutyd (PSUSA/00001892/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Saxenda** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną liraglutyd, wskazanego do stosowania w celu kontroli masy ciała u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania bólu głowy jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako bardzo często.

Mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy

(PSUSA/00010550/202105), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **CellCept, Mycophenolate mofetil Teva, Myfenax, Myclausen** zawierających jako substancję czynną mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o ryzyku ciężkiego przebiegu zakażenia COVID-19 podczas stosowania ww. produktów leczniczych.

Nalmefen (PSUSA/00010120/202102)

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 aktualizacji punktów 4.7 i 4.8 ChPL

w celu dodania zaburzeń widzenia jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Nomegestrolu octan + estradiol

(PSUSA/00002182/202101), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zoely** zawierającego jako substancje czynne połączenie nomegestrolu octanu i estradiolu i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne połączenie nomegestrolu octanu i estradiolu i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są jako antykoncepcja doustna. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.5 ChPL celem dodania ostrzeżenia o interakcji przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne glekaprewir i pibrentaswir. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o nasileniu objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Pregabalina (PSUSA/00002511/202101), (dla

produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lyrica, Pregabalin Pfizer** zawierających jako substancję czynną pregabalinę i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pregabalinę i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych oraz uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. generalised anxiety disorder, GAD) u osób dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania informacji o zespole parkinsonowskim jako działaniu niepożądanym z częstością występowania określaną jako rzadko.

Pirfenidon (PSUSA/00002435/202102)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Esbriet** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pirfenidon, wskazanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) u osób

dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji o możliwości wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy rozplywowej naskórka oraz dodania ostrzeżenia dotyczącego trwałego zaprzestania stosowania pirfenidonu w przypadku wystąpienia ww. działań niepożądanych.

Pomalidomid (PSUSA/00010127/202102)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imnovid** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pomalidomid, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania ryzyka odrzucenia przeszczepionych narządów mięszszowych jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Sarilumab (PSUSA/00010609/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kevzara** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sarilumab, wskazanego w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat leukopenii i zapalenia uchyłków jelitowych oraz modyfikacji informacji o perforacji przewodu pokarmowego.

Selperkatynib (PSUSA/00010917/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Retsevmo** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną selperkatynib, wskazanego w leczeniu dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET oraz w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS).

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (Spikevax), (PSUSA/00010897/202106)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Spikevax** dopuszczonego do obrotu

centralnie. Szczepionka wskazana jest do czynnego uodparniania osób w wieku 12 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywoływanej przez wirus SARS-CoV-2. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania parestezji jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako rzadka.

Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grup A, C, W-135 i Y (skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym), (PSUSA/00010044/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Nimenrix** dopuszczonego do obrotu centralnie. Szczepionka ta jest wskazana do czynnego uodparnianie osób w wieku od 6 tygodni przeciwko inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez Neisseria meningitidis grup A, C, W-135 i Y. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowych działań niepożądanych: pokrzywki z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta i drgawek gorączkowych z częstością występowania określaną jako rzadka.

Takrolimus (postać o działaniu ogólnoustrojowym), (PSUSA/00002839/202103), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Advagraf, Modigraf, Envarsus** zawierających jako substancję czynną takrolimus i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną takrolimus i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są w profilaktyce odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji o ryzyku zakażenia wirusem cytomegalii. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL celem dodania informacji o interakcji z flukloksacyliną oraz interakcji z trimetoprymem i kotrimoksazolem (sulfametoksazolem/trimetoprymem).

Tikagrelor (PSUSA/00002948/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Brilique** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tikagrelor, wskazanego w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów

dorosłych z ostrym zespołem wieńcowym lub z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL, by dodać informację o interakcji tikagreloru z rozuwastatyną.

Uliprystal octanu (antykoncepcja awaryjna), (PSUSA/00003074/202105), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **ellaOne** zawierającego jako substancję czynną uliprystal octanu i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną uliprystal octanu i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są jako antykoncepcja w przypadkach nagłych do stosowania w ciągu 5 dni od stosunku płciowego bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego reakcji nadwrażliwości z częstością występowania określaną jako rzadka.

Upadacytynib (PSUSA/00010823/202102)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Rinvoq** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną upadacytynib, wskazanego w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, czynnego łuszczykowego zapalenia stawów, czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, atopowego zapalenia skóry. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i ostrzeżenia o działaniu niepożądanym jakim jest zapalenie uchyłków.

Ustekinumab (PSUSA/00003085/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stelara** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ustekinumab, wskazanego w leczeniu choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 4.6 ChPL w celu dodania informacji o zakażeniach oportunistycznych i ciężkich reakcjach związanych z infuzją, a także dodania działania niepożądanego pemfigoidu pęcherzowego z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu

4.6 ChPL celem dodania ostrzeżenia dotyczącego wydzielania ustkinumabu z mlekiem ludzkim.

Wandetanib (PSUSA/00009327/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Caprelsa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wandetanib, wskazanego w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. *Medullary Thyroid Cancer*, MTC). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o ryzyku powikłań związanych z gojeniem ran.

Woretygen neparwówek

(PSUSA/00010742/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Luxturna** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną woretygen neparwówek, wskazanego do stosowania w leczeniu dorosłych, dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat zaniku naczyńówkowo-siatkówkowego oraz dodania go jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Worykonazol (PSUSA/00003127/202102), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vfend** zawierającego jako substancję czynną worykonazol i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną worykonazol i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te to leki przeciwgrzybicze o szerokim spektrum działania, wskazane do stosowania w leczeniu m.in. inwazyjnej aspergilozy, kandydemii bez towarzyszącej nutropenii, ciężkich i opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida*, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry in situ lub choroby Bowena.

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 od listopada 2021 do marca 2022 r.

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

Amitryptylina, amitryptylina + tlenek amitryptyliny, tlenek amitryptyliny
(PSUSA/00010374/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne amitryptylinę, amitryptylinę z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny, stosowanych m.in. w leczeniu depresji, bólu neuropatycznego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat zachowania ostrożności przy jednoczesnym podawaniu amitryptyliny z duloksetyną. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić w przypadku przedawkowania amitryptyliny u dzieci i młodzieży (śpiączka, depresja oddechowa, letarg, częstoskurcz zatokowy, senność, nudności, wymioty, hiperglikemia) oraz ostrzeżenia o możliwości ujawnienia się zespołu Burgadów po przedawkowaniu amitryptyliny.

Amitryptylina + perfenazyna
(PSUSA/00000170/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne amitryptylinę i perfenazynę, wskazanych w leczeniu depresji z objawami psychotycznymi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia

na temat zwiększonej aktywności serotoninerdycznej przy jednoczesnym podawaniu amitryptyliny z duloksetyną. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić w przypadku przedawkowania amitryptyliny u dzieci i młodzieży oraz ostrzeżenia o możliwości ujawnienia się zespołu Burgadów po przedawkowaniu amitryptyliny.

Chinapryl (PSUSA/00002591/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chinapryl, wskazanych w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego i zastoinowej niewydolności serca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat hiponatremii i zespołu nieprawidłowego wydzielania wazopresyny (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania następujących działań niepożądanych: SIADH, łuszczyca i nasilenie objawów łuszczyca (częstość występowania nieznana) oraz hiponatremia (częstość występowania: częsta).

Chlorochina (PSUSA/00000685/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorochinę, stosowanych w leczeniu zimnicy, pełzakowicy i ropnia wątroby, tocznia rumieniowatego układuowego, reumatoidalnego zapalenia stawów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji z antybiotykami makrolidowymi, w tym z azytromycyną.

Deksametazon (z wyjątkiem leków rejestrowanych centralnie)
(PSUSA/00000973/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksametazon, stosowanych w wielu schorzeniach w tym w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych, w alergicznych i zapalnych chorobach gałki ocznej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania kardiomiopatii przerostowej u niemowląt urodzonych przedwcześnie jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania oraz ostrzeżenia o konieczności monitorowania niemowląt urodzonych przedwcześnie, którym podawany jest deksametazon. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL celem dodania

informacji o zwiększonym ryzyku hipoglikemii u noworodków po zastosowaniu deksametazonu przed porodem.

Dobutamina (PSUSA/00001151/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dobutaminę, stosowanych w ostrej niewydolności serca, zespole małego rzutu, niedociśnieniu i zastoinowej niewydolności serca, a także w diagnostyce przed zabiegiem kardiochirurgicznym i diagnostyce wad serca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji o działaniu niepożądanym kardiomiopatii stresowej (zespół takotsubo).

Fentanyl (systemy transdermalne, roztwór do wstrzykiwań), (PSUSA/00001370/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych w postaci systemów transdermalnych i roztworów do wstrzykiwań zawierających jako substancję czynną fentanyl, stosowanych jako środek przeciwbólowy i anestezjologiczny. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat addycyjnego wpływu gabapentynoidów na depresję ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktu 4.4 ChPL dla produktów leczniczych w postaci roztworów do wstrzykiwań w celu dodania ostrzeżenia o zaburzeniach związanych ze stosowaniem opioidów (ang. *Opioid Use Disorder*, OUD).

Folkodyna (PSUSA/00002396/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną folkodynę, stosowanych jako lek przeciwkaszlowy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o konieczności zachowania ostrożności u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali narkotyków oraz dodania ostrzeżenia na temat reakcji krzyżowej folkodyny z środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (ang. *neuromuscular blocking agent*, NMBA).

Hydrochlorotiazyd + chinapryl

(PSUSA/00002592/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne hydrochlorotiazyd z chinaprylem, wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu do-

danía ostrzeżenia na temat hiponatremii i zespołu nieprawidłowego wydzielania wazopresyny (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) oraz informacji o działaniach niepożądanych: hiponatremii występującej z częstością określaną jako częsta i SIADH występującym z nieznaną częstością.

Hydrochlorotiazyd + spironolakton

(PSUSA/00001662/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne hydrochlorotiazyd ze spironolaktonem, stosowanych w leczeniu obrzęków u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby z obrzękami lub wodobrzuszem, z zespołem nerczykowym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL celem dodania ostrzeżenia na temat ostrej toksyczności oddechowej i dodania zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) jako działanie niepożądane występujące z częstością określaną jako bardzo rzadka.

Hydroksychlorochina

(PSUSA/00001693/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną hydroksychlorochinę, stosowanych w leczeniu tocznia rumieniowatego, reumatoidalnego zapalenia stawów, malarii. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania zespołu Sweeta jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania oraz dodania ostrzeżenia na temat ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs).

Izotretynoina (w postaci do stosowania doustnego), (PSUSA/00010488/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych stosowanych doustnie zawierających jako substancję czynną izotretynoinę, stosowanych w leczeniu ciężkich postaci trądziku: trądziku guzkowego, skupionego lub trądziku z ryzykiem powstania trwałych blizn. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (ang. *sacroiliitis*) jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji istniejącego ostrzeżenia na temat przypadków zespołu suchego oka, a także

aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia cewki moczowej jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian piwoksylu, walproinian semisodu, walpromid, walproinian bizmutu, walproinian wapnia, walproinian magnezu (PSUSA/00003090/202101)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian piwoksylu, walproinian semisodu, walpromid, walproinian bizmutu, walproinian wapnia lub walproinian magnezu, stosowanych w leczeniu padaczki i stanów padaczkowych, a także w leczeniu i profilaktyce epizodów maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji o ryzyku wad rozwojowych oka u dzieci w przypadku narażenia na walproinian w życiu płodowym. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL celem dodania ostrzeżenia o możliwości braku działania leku u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, a także aktualizacji punktu 5.3 ChPL celem włączenia informacji na temat wpływu stosowania walproinian na jądra u dorosłych i młodocianych zwierząt laboratoryjnych.

Laktuloza (PSUSA/00001821/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną laktulozę, stosowanych w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć, w leczeniu i zapobieganiu niewydolności wątroby, encefalopatii wątrobowej i śpiączce wątrobowej, a także w przypadku konieczności zmiękczenia stolca. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania reakcji nadwrażliwości, wysypki, świądu i pokrzywki jako działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

Lantan (PSUSA/00003175/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lantan, stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej oraz w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, niepoddawanych dializie, gdy dieta uboga w fosfo-

rany jest niewystarczająca do zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zmiany istniejącego już ostrzeżenia dotyczącego odkładania się lantanu w błonie śluzowej przewodu pokarmowego oraz dodania działania niepożądanego: pozostałości leku w przewodzie pokarmowym.

Latanoprost (z wyjątkiem produktów wskazanych do stosowania u dzieci), (PSUSA/00001832/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną latanoprost, z wyjątkiem produktów wskazanych do stosowania w pediatrii, stosowanych w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania oraz u pacjentów z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania nudności i wymiotów jako działań niepożądanych z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta.

Lewonorgestrel (wszystkie wskazania z wyjątkiem antykoncepcji postkoitalnej), (PSUSA/00010828/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewonorgestrel, wskazanych jako hormonalna terapia zastępcza (HTZ) lub jako doustny środek antykoncepcji (z wyjątkiem antykoncepcji postkoitalnej). Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.6 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wypadnięcia wkładki wewnątrzmacicznej, a także dodania informacji o maskulinizacji płodu żeńskiego, gdy wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel pozostają w jamie macicy w czasie ciąży.

Loperamid, loperamid + symetykon (PSUSA/00010665/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną loperamid lub loperamid z symetykonem, wskazanych w leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania ostrego zapalenia trzustki jako działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania.

Metamizol (PSUSA/00001997/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną metamizol, wskazanych w leczeniu bólu różnego pocho-

dzenia o dużym nasileniu, gdy zastosowanie innych środków jest przeciwwskazane lub nieskuteczne. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania oraz dodania ostrzeżenia na temat poważnych reakcji skórnych, w tym zespół DRESS, celem zwiększenia świadomości pracowników ochrony zdrowia i pacjentów na temat znaczenia wczesnego rozpoznawania objawów oraz unikania niezamierzonego ponownego narażenia na lek.

Nadroparyna (PSUSA/00002104/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nadroparynę, stosowanych w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zakrzepicy żyłnej u osób unieruchomionych, a także w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym oraz w zapobieganiu wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu dodania nadwrażliwości na heparynę lub jej pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe, jako przeciwwskazanie do stosowania nadroparyny.

Nafarelina (PSUSA/00002105/202102)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nafarelinę, wskazanych do hormonalnego leczenia endometriozy, w tym łagodzenia bólu i zmniejszania zmian endometrialnych, hormonalnego leczenia objawowych włókniaków macicy przed planowaną miomektomią lub histerektomią, leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego, a także kontrolowanej stymulacji jajników przed zapłodnieniem in vitro. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia o zespole hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS).

Nimesulid (do stosowania ogólnoustrojowego),

(PSUSA/00009236/202106)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych do stosowania ogólnoustrojowego zawierających jako substancję czynną nimesulid, stosowanych w leczeniu ostrego bólu, w tym bolesnego miesiącz-

kowania. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego rumień trwały z nieznaną częstością występowania i ostrzeżenia o tym działaniu niepożądanym.

Ofloksacyna (stosowanie ogólnoustrojowe),
(PSUSA/00002203/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych stosowanych ogólnoustrojowo zawierających jako substancję czynną ofloksacynę, wskazanych w leczeniu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek i powikłanego zakażenia układu moczowego, bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego, zapalenia jąder i najądrzy, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi w zapaleniu narządów miednicy mniejszej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania delirium jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako rzadka.

Oksykodon (PSUSA/00002254/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną oksykodon, stosowanych w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego oraz leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu wzmocnienia ostrzeżenia na temat zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów tj. nadużywanie i uzależnienie (ang. *Opioid Use Disorder*, OUD). Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 celem dodania ostrzeżenia o zaburzeniach oddychania w czasie snu oraz dodania nowego działania niepożądanego z nieznaną częstością występowania: centralny bezdech senny (ang. *central sleep apnoea*, CSA).

Ondansetron (PSUSA/00002217/202102)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną ondansetron, wskazanych w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji o nowym działaniu niepożądanym, występującym z nieznaną częstością, jakim jest niedokrwienie mięśnia sercowego (ang. *myocardial ischemia*, MI).

Paracetamol (dożylnie postaci farmaceutyczne), (PSUSA/00002311/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczni-

czych stosowanych dożylnie, zawierających jako substancję czynną paracetamol, wskazanych w leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu, zwłaszcza w okresie pooperacyjnym, a także krótkotrwale w hipertermii, gdy podanie leku inną drogą nie jest możliwe. Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i ostrzeżeń o ryzyku wystąpienia kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (ang. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny.

Prazykwantel (PSUSA/00002503/202104)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną prazykwantel, stosowanych jako leki przeciwpasożytnicze, stosowane w leczeniu infestacji większości przywr i tasiemców. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o interakcji pomiędzy prazykwantelem i efawirenzem.

Promestrien (krem i kapsułki dopochwowe), (PSUSA/00009271/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną promestrien w postaci kremu i kapsułek dopochwowych, wskazanych w atrofii sromu i pochwy spowodowanej niedoborem estrogenów. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany dotychczasowego działania niepożądanego jakim jest alergia na nadwrażliwość z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka, a także dodania działań niepożądanych: świąd sromu i pochwy z częstością występowania określaną jako bardzo rzadka oraz uczucie pieczenia sromu i pochwy, uczucie dyskomfortu sromu i pochwy, ból sromu i pochwy oraz upławy z nieznaną częstością występowania.

Spironolakton (PSUSA/00002780/202103)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną spironolakton, wskazanych w diagnostyce hiperaldosteronizmu pierwotnego, a także w leczeniu wodobrzusza w przebiegu nowotworu złośliwego, obrzęków różnego pochodzenia, przewlekłej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zwiększeniu stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen, PSA) u pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego leczonych abirateronem.

Wyniki oceny raportu końcowego z nieinterwencyjnego narzuconego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, prowadzonego po wydaniu pozwolenia (PASS), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w listopadzie 2021 r. (cz.II)

Deksamfetamina (EMA/H/N/PSR/S/0028)

W 5-letnim retrospektywnym (otwartym) badaniu kohortowym nowych użytkowników, w którym zebrano dane z trzech baz danych opieki zdrowotnej (w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych i Niemczech), porównano względne ryzyko między deksamfetaminą i innymi środkami pobudzającymi, w celu oceny odsetka zapadalności i częstości występowania sercowo-naczyniowych, psychicznych i związanych ze wzrostem i dojrzałością płciową działań niepożądanych u dzieci z rozpoznaniem ADHD, leczonych deksamfetaminą, metylofenidatem, lisdeksamfetaminą lub deksmetylofenidatem (tylko w USA), a także porównano między tymi lekami ryzyka wyżej wymienionych działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione dane należy uznać, że deksamfetamina może być równie bezpieczna jak inne leki pobudzające przepisywane w zespole nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) w odniesieniu do zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, psychicznych lub dojrzałości płciowej. Może wystąpić niewielka, ale klinicznie istotna większa częstość zaburzeń wzrostu u osób stosujących deksamfetaminę w porównaniu z metylofenidatem. Ponieważ docelowa wielkość próby dla osób stosujących deksamfetaminę nie była dostępna w bazach danych, a dane szacunkowe dla tego leku wiążą się z szerokimi przedziałami ufności, na podstawie tego badania nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków.

Na podstawie danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialnych, a także wyjaśnień złożonych w trakcie procedury, uznano że bilans korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny. Konieczne może być dodatkowe zbadanie sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania w zakresie zaburzenia wzrostu i zaburzeń dojrzewania płciowego. Na tym etapie nie wydaje się jednak konieczne podejmowanie dalszych działań. Podmiot odpowiedzialny powinien, przy najbliższej możliwej okazji regulacyjnej, przedłożyć zaktualizowany RMP w celu zapewnienia, że warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

dotyczący przeprowadzenia badania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego oceniające długoterminowe bezpieczeństwo stosowania deksamfetaminy został spełniony. Ponadto produkty zawierające jako substancję czynną deksamfetaminę należy usunąć z wykazu leków podlegających dodatkowemu monitorowaniu.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC i uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania ww. produktów leczniczych pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia odpowiednich zmian (usunięcia warunku pozwolenia).

Deksamfetamina (EMA/H/N/PSR/S/0029)

Badanie przeprowadzono celem opisanego, w jaki sposób deksamfetamina jest przepisywana przez lekarzy w krajach europejskich, w których była wprowadzana do obrotu. W badaniu oceniono również dane dotyczące stosowania leku w niezatwierdzonych wskazaniach oraz dane dotyczące nadużywania, niewłaściwego stosowania, przedawkowania, zmiany przeznaczenia i uzależnienia.

W większości krajów bardzo często produkty lecznicze zawierające deksamfetaminę stosowano w niezatwierdzonych wskazaniach, a wynikało to głównie ze stosowania u dorosłych pacjentów. Stosowanie dawek większych niż zalecane było również częste, ale są one stosowane głównie u dorosłych i nie stanowią powszechnego problemu wśród dzieci i młodzieży. Informacje dotyczące nadużywania, niewłaściwego stosowania, przedawkowania, zmiany przeznaczenia i uzależnienia od deksamfetaminy były niewystarczające. Uznano jednak, że nie są to obecnie istotne problemy.

Na podstawie danych przedstawionych w raporcie przez podmiot odpowiedzialny, a także biorąc pod

uwagę dalsze konieczne wyjaśnienia niektórych kwestii, uznano, że e bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksamfetaminę pozostaje niezmienny i nie jest konieczne podejmowanie dalszych działań. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowany RMP przy najbliższej okazji regulacyjnej, w celu zapewnienia, że warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczący przeprowadzenia badań stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksamfetaminę został spełniony. Ponadto produkty zawierające jako substancję czynną deksamfetaminę należy usunąć z wykazu leków podlegających dodatkowemu monitorowaniu.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC i uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania ww. produktów leczniczych pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia odpowiednich zmian (usunięcia warunku pozwolenia).

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

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

Streszczenie: W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) od listopada 2021 r. do marca 2022 r.

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

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) from November 2021 to March 2022.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 25-28 października 2021 r.

Ertapenem - toksyczna encefalopatia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (EPITT nr 19498)
Punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe informacje dotyczące encefalopatii związanej ze stosowaniem ertapenemu, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Labetalol - ból brodawek piersi i zahamowanie laktacji (EPITT nr 19639)
Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działanie niepożądane występujące z nieznaną częstotliwością: ból brodawek piersi, objaw Raynauda dotyczący brodawek piersi (Przemijające zmniejszenie napływu krwi do brodawek pier-

si, co może spowodować, drętwienie brodawek, ich błądź i ból). Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL (Wpływ na płodność, ciężę i laktację) w celu dodania informacji o odnotowywanych przypadkach ww. działania niepożądanego.

Lenwatynib - zapalenie jelita grubego (EPITT nr 19691)
Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działanie niepożądane występujące z częstotliwością określaną jako niezbyt często: zapalenie jelita grubego.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 29 listopada-2 grudnia 2021 r.

Olmesartan; olmesartan + amlodypina;

olmesartan + hydrochlorotiazyd; olmesartan medoksomil + bezytan amlodypiny + hydrochlorotiazyd - autoimmunologiczne

zapalenie wątroby (EPITT nr 19258)
Punkt 4.8 (Działania niepożądane) zaktualizowano o nowe działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania: zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym.

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), Spikevax - Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia (EPITT nr 19713)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) w celu aktualizacji informacji na temat wystąpienia przypadków zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki.

Tozinameran [wcześniej szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami)], Comirnaty - Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia (EPITT nr 19712)

Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) w celu dodania informacji na temat wystąpienia przypadków zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 10-13 stycznia 2022 r.

Durwalumab - artralgia (EPITT nr 19709)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działanie niepożądane: ból stawów (artralgia), występujące z częstością określaną jako bardzo częsta.

Pregabalina - toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (EPITT nr 19723)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano ostrzeżenie i informacje na temat toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), które jest rzadko notowaną ciężką niepożądaną reakcją skórą mogącą zagrażać życiu lub powodować zgon.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 7-10 lutego 2022 r.

Enzalutamid - rumień wielopostaciowy (EPITT nr 19734)

Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania: rumień wielopostaciowy.

Obinutuzumab - utajone rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (EPITT nr 19711)

Punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe informacje dotyczące występowania przypadków zespołu DIC tj. rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC). Przypadki zespołu DIC, w tym zakończone zgonem, występowały u pacjentów w badaniach klinicznych oraz w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Sorafenib - zespół rozpadu guza (EPITT nr 19733)

W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano informacje o odnotowanych przypadkach zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS), niekiedy prowadzące do zgonu.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 2/2022

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwbakteryjnych w czasie laktacji

Safety Of Drugs During Breastfeeding

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

Słowa kluczowe: *Karmienie piersią, laktacja, leki i laktacja, przenikanie leków do pokarmu kobiecego, leki przeciwbakteryjne*

Streszczenie

Leki przeciwbakteryjne są jedną z najczęściej stosowanych grup leków u kobiet w okresie laktacji. Większość leków przeciwbakteryjnych w niewielkim stopniu przenika do pokarmu kobiecego, nie wpływa negatywnie na proces laktacji i nie powoduje poważnych działań niepożądanych. W związku z tym mogą być stosowane w czasie laktacji, - wtedy kiedy wtedy, kiedy jest to konieczne, kiedy jest skonsultowane z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu zasad bezpieczeństwa. W niniejszej pracy opisano bezpieczeństwo stosowania najczęściej stosowanych leków przeciwbakteryjnych w czasie laktacji w oparciu o najnowsze źródła wiedzy.

Key words: *Breastfeeding, lactation, drugs and breastfeeding, transfer of drugs into breast milk, Antibacterial drugs*

Abstract

Antibacterial drugs are one of the most commonly used classes of drugs in lactating women. Most antibacterial drugs penetrate into breast milk to a small extent, do not adversely affect the lactation process and do not cause serious side effects. Therefore, they can be used during lactation when it is necessary, after consulting a doctor, in the recommended doses and in compliance with safety rules. This study describes the safety of using the most commonly used antibacterial drugs during lactation, based on the latest sources of knowledge.

Wprowadzenie

Karmienie naturalne jest niezwykle ważne i istotne zarówno dla dziecka jak i dla kobiety. Udokumentowano bowiem, że pokarm kobiecy stanowi doskonałe, dopasowane do potrzeb dziecka źródło wszystkich niezbędnych składników odżywczych. Dodatkowo karmienie naturalne wpływa korzystnie na zdrowie dziecka i mamy, a także całego społeczeństwa zarówno w momencie karmienia jak i w kolejnych latach ich życia. Dlatego też *karmienie piersią określane jest jako złoty standard żywienia noworodków i niemowląt*; rekomenduje się wyłączenie karmienia piersią do szóstego miesiąca życia dziecka a następnie kontynuowanie tego karmienia, przy równoczesnym rozszerzaniu diety dziecka tak długo, jak mama i dziecko sobie tego życzą [1-3]. Niestety, mimo, że karmienie piersią jest procesem

fizjologicznym i naturalnym nie jest procesem łatwym. Bardzo często przysparza ono wielu problemów i trudności. Sprawiają one, że kobiety decydują się lub są nijako zmuszone do zaprzestania karmienia piersią. Częstym powodem, dla którego pacjentki decydują się zbyt szybko odstawić dziecko od piersi jest schorzenie niosące za sobą konieczność stosowania leków przez mamę a co za tym idzie, lęk przed ewentualnym niekorzystnym ich oddziaływaniem na zdrowie dziecka.

Jedną z najczęściej stosowanych grup leków u kobiet karmiących piersią są leki przeciwbakteryjne. Zalecane są przez lekarzy w różnych sytuacjach. Niestety konieczność ich stosowania w okresie laktacji wzbudza niepokój i wątpliwości pacjentek. Wiadomo przecież, że leki przenikają do pokarmu kobiecego i mogą w różny sposób oddziaływać na zdrowie

dziecka karmionego piersią. Co więcej, w naszym społeczeństwie cały czas pokutuje przekonanie, że kobieta w okresie laktacji nie może przyjmować żadnych leków a jeżeli musi to powinna odstawić dziecko od piersi. Perspektywa ewentualnego przenikania leków do mleka, a następnie jego niekorzystnego oddziaływania na dziecko wraz z krążącym w społeczeństwie przekonaniem, że w okresie laktacji nie można stosować leków, wzbudza zrozumiały niepokój u matek. Ponadto perspektywa i konieczność nagłego odstawienia dziecka od piersi, aby włączyć farmakoterapię, z jednoczesną świadomością korzyści, jakie płyną z karmienia piersią i trudności wynikających z nagłego odstawienia dziecka od piersi, powoduje u pacjentek bardzo duży niepokój, niechęć i lęk. W takich sytuacjach kobiety bardzo często rezygnują z farmakoterapii - nie chcą narażać dziecka na ewentualny niekorzystny wpływ leków. Ponadto nie zgadzają się na nagłe odstawienie dziecka od piersi, co wiąże się z przysparzaniem dziecku i sobie dodatkowych trudności i traum. Takie postępowanie jest błędne - z jednej strony bowiem wpływa to niekorzystnie na zdrowie matki, która odmawia sobie i rezygnuje z farmakoterapii, a z drugiej strony jest dostępnych przecież bardzo wiele leków, w tym leków przeciwbakteryjnych, które mogą być bezpiecznie stosowane przez kobietę karmiącą piersią, bez konieczności odstawienia dziecka od piersi i bez ryzyka niekorzystnego oddziaływania leku na zdrowie dziecka karmionego piersią. Ważne jest tylko, aby takiej pacjentce nie tylko zalecić i zarekomendować bezpieczny w okresie laktacji lek, ale także wyjaśnić bezpieczeństwo jego stosowania w czasie karmienia piersią oraz odpowiedzieć na wszelkie pytania i wątpliwości. Bardzo ważne jest, aby w rekomendowaniu leków kobiecie karmiącej piersią i podczas rozmowy z pacjentką opierać się na aktualnych, rzetelnych i merytorycznych źródłach naukowych i danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji.

Określanie bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji

Określenie bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji nie jest sprawą prostą i jednoznaczną, a co za tym idzie sprawą szybką. Bowiem, aby w pełni określić to bezpieczeństwo konieczne jest dokładne przeanalizowanie 4 podstawowych kwestii:

1. wpływu leku/substancji leczniczej na zdrowie kobiety;

2. wpływu leku/substancji leczniczej na proces laktacji;
3. wpływu leku/substancji leczniczej na zdrowie dziecka karmionego piersią oraz
4. faktu i stopnia przenikania leku/substancji leczniczej do pokarmu kobiecego.

Ad 1. Analizując bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji przede wszystkim należy określić wpływ leku/substancji leczniczej na zdrowie kobiety karmiącej piersią. Należy więc uwzględnić sytuację kliniczną pacjentki i to czy wymaga ona włączenia farmakoterapii a jeśli „tak” - to konkretnie jakiej. Oprócz tego należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z podania leku pacjentce, a także ewentualne konsekwencje zaniechania farmakoterapii. Ponadto powinno się uwzględnić oczekiwania pacjentki co do możliwości i chęci kontynuowania karmienia piersią.

Ad 2. Drugim aspektem, koniecznym do przeanalizowania, jest wpływ danego leku/danej substancji leczniczej na proces laktacji. Niektóre leki mogą pobudzać lub hamować proces laktacji. I ta kwestia musi być określona i zweryfikowana przed podaniem leku kobiecie karmiącej piersią. Jeżeli w toku analizy okaże się, że lek hamuje laktację wówczas należy rozważyć inny lek, który nie wpływa w ten sposób na produkcję pokarmu.

Ad 3. Dla określenia bezpieczeństwa stosowania leku w okresie karmienia piersią niezbędne jest przeanalizowanie ewentualnego wpływu leku/substancji leczniczej na zdrowie dziecka. Konieczne jest tutaj uwzględnienie takich aspektów jak wiek dziecka, masa ciała dziecka, stan zdrowia, częstotliwość karmień i ilość mleka, jaką dziecko wypija. Tutaj także należy uwzględnić farmakokinetykę danej substancji leczniczej w organizmie dziecka oraz jej farmakodynamikę, a także ewentualne działania niepożądane, jakie może wywołać u dziecka karmionego piersią.

Ad 4. Bardzo ważną kwestią w analizowaniu bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji jest określenie czy dana substancja lecznicza przenika do pokarmu kobiecego i w jakim stopniu to następuje. Fakt i stopień przenikania substancji leczniczej do pokarmu zależy od wielu czynników (Tabela 1) i do mleka mamy słabiej przenikają te substancje lecznicze, które:

- osiągają niskie stężenie we krwi mamy;
- mają niską dostępność biologiczną;
- w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza;
- mają dużą masę cząsteczkową;

- są hydrofilne;
- są zjonizowane.

Dopiero dokładna analiza wszystkich powyższych aspektów pozwala w pełni określić czy dany lek, dana substancja lecznicza może być bezpiecznie stosowana w okresie laktacji [3-5,7-11] Tab.1

Stosowanie leków podczas laktacji – źródła wiedzy

Analiza wszystkich wspomnianych i opisanych powyżej aspektów niezbędnych do określania bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji jest bardzo trudna, czasochłonna i pracochłonna. Analizy nie ułatwia fakt, że cały czas pojawiają się liczne publikacje naukowe, które należy przeczytać,

zweryfikować i ewentualnie uwzględnić w danym, konkretnym przypadku. Często jest to naprawdę trudne, a czasami wręcz niemożliwe w codziennej pracy. Dlatego też opracowano różne zestawienia leków, które ułatwiają tę analizę. I tak w określaniu bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji pomocne mogą być:

- Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL);
- Kategorie Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a;
- Klasyfikacja prof. Briggsa;
- Baza i klasyfikacja e-lactancia.org;
- Baza LactMed;
- Klasyfikacja WHO.

Charakterystykę poszczególnych źródeł wiedzy dotyczących stosowania leków w okresie karmienia piersią umieszczono w Tabeli 2 [3-7,9,10,12-15]

Tabela 1. Wybrane czynniki wpływające na stopień przenikania substancji leczniczej do pokarmu kobiecego [3-7,9-11,17]

Wybrane czynniki wpływające na stopień przenikania substancji leczniczej do pokarmu kobiecego	
Czynnik/parametr	Krótką charakterystyka czynnika/parametru
Obecność substancji leczniczej we krwi	Substancje lecznicze mogą przenikać do pokarmu kobiecego tylko wtedy, kiedy znajdują się we krwi kobiety. A stężenie związku w osoczu jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na stopień jego przenikania do pokarmu kobiecego. W związku z tym należy wybierać taką drogę podania leku, która utrudnia przechodzenie substancji leczniczej z miejsca podania do krążenia ogólnego mamy – najlepiej wybierać (jeżeli to możliwe) leki podawane miejscowo.
Masa cząsteczkowa	Do pokarmu kobiecego łatwiej przenikają substancje o małej masie cząsteczkowej.
Dostępność biologiczna	Dostępność biologiczna to ułamek dawki leku, który dociera do krążenia ogólnego z miejsca podania. Im mniejsza dostępność biologiczna substancji leczniczej tym mniejsza jej ilość w krążeniu ogólnym mamy i tym mniejsze prawdopodobieństwo przenikania związku do pokarmu.
Stężenie maksymalne i czas maksymalny (C_{max}/T_{max})	Przyjmuje się, że największe substancji leczniczej przenika do pokarmu kobiecego wtedy, kiedy we krwi kobiety jest jego najwięcej. Dlatego też przez czas w którym substancja lecznicza osiąga stężenie maksymalne najlepiej wstrzymać się z przystawianiem dziecka do piersi
Stopień wiązania się z białkami osocza (P_b%)	Im większy stopień wiązania się substancji z białkami osocza tym mniejsza zdolność substancji leczniczej do przenikania do tkanek i narządów oraz do mleka mamy.
Biologiczny okres półtrwania (T_{0,5})	Biologiczny okres półtrwania informuje o czasie, jaki musi upłynąć od momentu przyjęcia leku do całkowitego jego wyeliminowania z organizmu. Przyjmuje się, że pięć biologicznych okresów półtrwania pozwala na wyeliminowanie leku z ustroju po podaniu jednorazowym.
Lipofilność	Związki lipofilne łatwiej i w większym stopniu niż związki hydrofilne przenikają do mleka matki. Charakteryzują się także zwiększoną tendencją do kumulacji w pokarmie.
Stopień zjonizowania	Tylko niezjonizowane substancje mogą rozpuszczać się w lipidach błon komórkowych i przenikać do pokarmu kobiecego.
Współczynnik mleko/osocze (M/O)	Iloraz mleko/osocze to stosunek stężenia wolnej frakcji substancji leczniczej w mleku do jej stężenia we krwi mamy. Wskaźnik ten pozwala na oszacowanie tendencji do przenikania substancji do mleka. Uznaje się, że substancje lecznicze o ilorazie większym niż 1 wykazują zwiększoną tendencję do przenikania do pokarmu i osiągnięcia tam większych niż we krwi mamy stężeń. Z kolei iloraz mniejszy niż 1 wskazuje, że substancja lecznicza w niewielkim stopniu przenika do mleka mamy. Iloraz ten nie wskazuje na dokładną ilość substancji jaka może przedostawać się do pokarmu kobiecego.
Relative Infant Dose (RID)	Wartość wyrażana w procentach. Jest to ilość związku, jaką otrzymuje dziecko z mlekiem, w przeliczeniu na dawkę leku, jaką przyjmuje mama w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Uznaje się, że lek jest bezpieczny, jeżeli wartość ta jest mniejsza niż 10%. Im mniejsza tym lepiej.

Tabela 2. Źródła wiedzy nt. bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji [3-7,9-17]

Źródła wiedzy nt. bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji			
Nazwa	Krótką charakterystyka	Gdzie znaleźć?	
Charakterystyki Produktów Leczniczych	<ul style="list-style-type: none"> ChPL to podstawowy dokument, zawierający informacje o danym leku. W punkcie 4.6 ChPL (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) podane są informacje o wpływie danego leku na laktację. W szczególności: przenikanie danej substancji leczniczej do mleka kobiecego, wpływ leku/substancji leczniczej na zdrowie dziecka karmionego piersią i na proces laktacji a także kliniczne wskazówki dotyczące postępowania, sposobu dawkowania i synchronizacji przyjmowania leku z przystawianiem dziecka do piersi. W punkcie 5.2 (właściwości farmakokinetyczne) znajdują się najważniejsze parametry farmakokinetyczne danego leku, których analiza może być przydatna w określaniu bezpieczeństwa stosowania leku w czasie laktacji. 	Rejestr Produktów Leczniczych www.rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl	
Kategorie Ryzyka Laktacyjnego Hale'a	<ul style="list-style-type: none"> Najbardziej znana i powszechnie stosowana klasyfikacja leków w czasie laktacji, opracowana przez Dr. Hale'a i określana mianem Kategorii Ryzyka Laktacyjnego. Wg tej klasyfikacji substancje lecznicze zaliczane są do jednej z pięciu kategorii. L1, L2, L3, L4, L5. 	Hale T.W., i wsp. Hale's Medications and Mothers' Milk, Springer Publishing Company, 2021; www.halesmeds.com	
	Kategoria L1		Leki najbezpieczniejsze w czasie karmienia piersią, zgodne z karmieniem piersią
	Kategoria L2		Leki bezpieczne w czasie karmienia piersią, prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią
	Kategoria L3		Leki prawdopodobnie bezpieczne w okresie karmienia piersią, prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią
	Kategoria L4		Leki prawdopodobnie bezpieczne w okresie karmienia piersią, prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią
Kategoria L5	Leki niebezpieczne w czasie karmienia piersią		
Klasyfikacja Prof. Briggsa	<p>Klasyfikacja opisana przez Prof. Briggs'a w „Drugs in Pregnancy and Lactation”. Wg tego opracowania leki zalicza się do jednej z kilku kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> leków kompatybilnych z karmieniem piersią leków prawdopodobnie kompatybilnych z karmieniem piersią leków potencjalnie toksycznych dla dziecka karmionego piersią leków potencjalnie toksycznych dla matki leków przeciwwskazanych w czasie karmienia piersią leków, podczas stosowania których należy wstrzymać się z karmieniem piersią 	Briggs G.D., i wsp. Drugs in Pregnancy and Lactation, Wolters Kluwer, 2017	

Tabela 2. Źródła wiedzy nt. bezpieczeństwa stosowania leków w czasie laktacji [3-7,9-17] c.d.

Baza i klasyfikacja e-lactancia.org	<ul style="list-style-type: none"> Baza i klasyfikacja e-lactancia.org dostępna jest bezpłatnie, online w języku angielskim i hiszpańskim i stanowi dobrą podstawę do określania bezpieczeństwa stosowania danego leku w okresie karmienia piersią. Wg tej bazy substancje lecznicze zaliczane są do 1 z 4 kategorii. Klasyfikacja jest polecana i rekomendowana przez Academy of Breast-feeding Medicine. 	www.e-lactancia.org								
	<table border="1"> <tr> <td>Bardzo małe ryzyko</td> <td>Substancje lecznicze kompatybilne/zgodne z karmieniem piersią, których stosowanie nie stanowi ryzyka dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji</td> </tr> <tr> <td>Małe/umiarkowane ryzyko</td> <td>Substancje lecznicze określane jako umiarkowanie bezpieczne w czasie karmienia piersią. Substancje lecznicze zaliczane do tej grupy mogą powodować łagodne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą w niewielkim stopniu wpływać na proces laktacji. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest przeanalizowanie dodatkowych kwestii takich jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii, ewentualną zmianę leku na bardziej bezpieczny oraz konieczne jest monitorowanie stanu dziecka.</td> </tr> <tr> <td>Wysokie ryzyko</td> <td>Substancje lecznicze określane jako mało bezpieczne w okresie karmienia piersią. Substancje te mogą powodować umiarkowane i poważne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą wpływać na proces laktacji. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest określenie stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania takiej substancji leczniczej. Jeżeli to możliwe warto zamienić lek na bezpieczniejszą alternatywę. Ponadto należy przeanalizować dodatkowe kwestii takie jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii. Konieczne jest monitorowanie stanu dziecka i procesu laktacji.</td> </tr> <tr> <td>Bardzo wysokie ryzyko</td> <td>Substancje lecznicze określane jako niezalecane/przeciwwskazane w czasie karmienia piersią. Konieczne jest wybranie bezpieczniejszej alternatywy lub przerwanie karmienia piersią. Jeżeli to jest niemożliwe konieczne jest przerwanie (czasowe lub całkowite) laktacji.</td> </tr> </table>		Bardzo małe ryzyko	Substancje lecznicze kompatybilne/zgodne z karmieniem piersią, których stosowanie nie stanowi ryzyka dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji	Małe/umiarkowane ryzyko	Substancje lecznicze określane jako umiarkowanie bezpieczne w czasie karmienia piersią. Substancje lecznicze zaliczane do tej grupy mogą powodować łagodne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą w niewielkim stopniu wpływać na proces laktacji. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest przeanalizowanie dodatkowych kwestii takich jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii, ewentualną zmianę leku na bardziej bezpieczny oraz konieczne jest monitorowanie stanu dziecka.	Wysokie ryzyko	Substancje lecznicze określane jako mało bezpieczne w okresie karmienia piersią. Substancje te mogą powodować umiarkowane i poważne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą wpływać na proces laktacji. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest określenie stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania takiej substancji leczniczej. Jeżeli to możliwe warto zamienić lek na bezpieczniejszą alternatywę. Ponadto należy przeanalizować dodatkowe kwestii takie jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii. Konieczne jest monitorowanie stanu dziecka i procesu laktacji.	Bardzo wysokie ryzyko	Substancje lecznicze określane jako niezalecane/przeciwwskazane w czasie karmienia piersią. Konieczne jest wybranie bezpieczniejszej alternatywy lub przerwanie karmienia piersią. Jeżeli to jest niemożliwe konieczne jest przerwanie (czasowe lub całkowite) laktacji.
	Bardzo małe ryzyko		Substancje lecznicze kompatybilne/zgodne z karmieniem piersią, których stosowanie nie stanowi ryzyka dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji							
	Małe/umiarkowane ryzyko		Substancje lecznicze określane jako umiarkowanie bezpieczne w czasie karmienia piersią. Substancje lecznicze zaliczane do tej grupy mogą powodować łagodne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą w niewielkim stopniu wpływać na proces laktacji. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest przeanalizowanie dodatkowych kwestii takich jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii, ewentualną zmianę leku na bardziej bezpieczny oraz konieczne jest monitorowanie stanu dziecka.							
	Wysokie ryzyko		Substancje lecznicze określane jako mało bezpieczne w okresie karmienia piersią. Substancje te mogą powodować umiarkowane i poważne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią lub mogą wpływać na proces laktacji. Przy stosowaniu tych substancji leczniczych konieczne jest określenie stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania takiej substancji leczniczej. Jeżeli to możliwe warto zamienić lek na bezpieczniejszą alternatywę. Ponadto należy przeanalizować dodatkowe kwestii takie jak wiek dziecka, dawkę, synchronizację z karmieniem piersią, czas trwania terapii. Konieczne jest monitorowanie stanu dziecka i procesu laktacji.							
Bardzo wysokie ryzyko	Substancje lecznicze określane jako niezalecane/przeciwwskazane w czasie karmienia piersią. Konieczne jest wybranie bezpieczniejszej alternatywy lub przerwanie karmienia piersią. Jeżeli to jest niemożliwe konieczne jest przerwanie (czasowe lub całkowite) laktacji.									
Baza Lactmed	Baza dostępna jest online, bezpłatnie. Jest częścią National Library of Medicine. Wszystkie dane w pochodzą z literatury naukowej, zawierają pełne odniesienia i są recenzowane.	www.ncbi.nlm.nih.gov								
Klasyfikacja WHO	<p>Opracowana w 2002 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), klasyfikuje substancje lecznicze do pięciu kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Substancje lecznicze kompatybilne z karmieniem piersią Substancje lecznicze kompatybilne z karmieniem piersią, podczas stosowania których konieczne jest monitorowanie stanu dziecka Substancje lecznicze, których należy unikać, jeśli jest to możliwe a jeżeli nie to konieczne jest monitorowanie stanu dziecka Substancje lecznicze, których należy unikać, bo mogą hamować laktację Substancje lecznicze, których należy unikać 	Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs, World Health Organizations, Geneva, 2002								

Bezpieczeństwo stosowania wybranych leków przeciwbakteryjnych w okresie laktacji

Leki przeciwbakteryjne są jedną z najczęściej stosowanych grup leków u kobiet w okresie laktacji. Większość leków z tej grupy ma stosunkowo dobrze opisane bezpieczeństwo stosowania w okresie karmienia piersią. Wiele leków przeciwbakteryjnych w

niewielkim stopniu przenika do pokarmu kobiecego oraz nie wpływa w sposób znaczny, niekorzystny na zdrowie dziecka. W związku z tym wybrane substancje przeciwbakteryjne mogą być rekomendowane pacjentce karmiącej piersią oczywiście w odpowiednich dawkach i z zachowaniem odpowiednich zasad bezpieczeństwa, o których należy pacjentkę poinformować (Tabela 3).

Niemniej jednak przed zarekomendowaniem i podaniem leku kobiecie karmiącej, każdą sytuację i każdy lek należy traktować indywidualnie. Należy uwzględnić i przeanalizować sytuację kliniczną kobiety, wiek i stan zdrowia dziecka oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku. Pomocne w tym mogą być:

- parametry farmakokinetyczne wybranych leków przeciwbakteryjnych (Tabela 4)
 - klasyfikacja wybranych leków przeciwbakteryjnych w oparciu o dostępne źródła wiedzy (Tabela 5)
- dokładna charakterystyka bezpieczeństwa sto-

sowania wybranych, najczęściej stosowanych leków przeciwbakteryjnych w okresie laktacji (pkt 4.1)

Charakterystyka bezpieczeństwa stosowania wybranych leków przeciwbakteryjnych w okresie laktacji

Amoksycylina

Działanie i wskazania do stosowania

Amoksycylina jest antybiotykiem β -laktamowym o szerokim spektrum działania, zaliczanym do aminopenicylin. Hamuje aktywność enzymów w szlaku syntezy bakteryjnego peptoglikanu. W wyniku zahamowania syntezy peptoglikanu następuje osłabienie ściany komórkowej bakterii, liza komórki i śmierć bakterii. Amoksycylina wskazana jest do stosowania w przypadku zakażeń bakteryjnych: górnych i dolnych dróg oddechowych, zapaleń ucha środko-

Tabela 3. Zasady bezpiecznego stosowania leków w czasie laktacji [3-7,9-11,17]

Zasady bezpiecznego stosowania leków w czasie laktacji
Stosowanie jakiegokolwiek leku w czasie karmienia piersią powinno być zawsze skonsultowane z lekarzem, farmaceutą lub doradcą laktacyjnym.
Każde zalecenie leku pacjentce karmiącej piersią powinno być poprzedzone dokładną indywidualną analizą sytuacji pacjentki i jej dziecka.
Stosowanie leków w okresie laktacji należy ograniczyć do niezbędnego minimum. Dotyczy to zarówno leków na receptę, leków OTC i suplementów diety
Nie należy rekomendować „profilaktycznego” odstawiania dziecka od piersi. Należy wybierać lek bezpieczny zarówno dla dziecka karmionego piersią jak i dla procesu laktacji
Należy uwzględnić ewentualny wpływ substancji leczniczej na proces laktacji.
Należy brać pod uwagę wiek dziecka, wagę, jego stan zdrowotny oraz to jak często jest ono karmione piersią.
Należy wybierać substancje lecznicze dobrze znane, których ewentualne działanie na organizm dziecka jest udokumentowane i które stosowane są również u dzieci.
Jeżeli to możliwe należy wybierać leki jednoskładnikowe.
Należy wybierać leki mało toksyczne, krótko-działające, w dużym stopniu wiążące się z białkami osocza, o dużych cząsteczkach, rozpuszczalne w wodzie, osiągające niskie stężenie we krwi mamy, o niskiej biodostępności oraz w takiej postaci, która utrudnia jego przenikanie do krwi mamy i do pokarmu.
Należy wybierać leki w postaci, która utrudnia przenikanie leku do pokarmu, czyli czopki, globulki, preparaty wziewne, maści czy inne preparaty działające miejscowo.
Należy unikać stosowania leków o przedłużonym działaniu i w maksymalnej dawce. Najlepiej podawać najmniejszą skuteczną dawkę leku, przez możliwie najkrótszy czas.
W przypadku stosowania leków w czasie karmienia piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku niepokojących objawów (biegunki, wysypki, rozdrażnienia, nadmiernej senności lub zmian w jego dotychczasowym zachowaniu lub zwyczajach) należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym. i/lub pediatrą
W przypadku stosowania leków w czasie karmienia piersią należy zsynchronizować czas podawania leku z karmieniem. Najlepiej podawać/przyjmować lek tuż po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu (nocną, południową). Przyjmuje się zasadę, że największe stężenie substancji leczniczej przenika do mleka mamy wtedy, kiedy znajduje się jej najwięcej w krwi mamy. W związku z tym zaleca się ograniczenie karmienia piersią przez czas w którym substancja lecznicza uzyskuje stężenie maksymalne we krwi mamy – o tym informuje parametr C_{max}/T_{max} .
Niektóre leki są szkodliwe dla dziecka i karmienie piersią jest przeciwwskazaniem do ich zastosowania. Wówczas, jeżeli to możliwe i pacjentka wyraża taką chęć, zaleca się czasowe przerwanie karmienia i utrzymanie laktacji poprzez częste odciąganie pokarmu.

Tabela 4. Wybrane parametry farmakokinetyczne wybranych leków przeciwbakteryjnych [3-7,9-18,25-27,30,32,33,36,44,48,55,64,67,71]

Wybrane parametry farmakokinetyczne wybranych substancji przeciwbakteryjnych					
nazwa substancji leczniczej	% PB	Cmax/Tmax	T0,5	M/O	RID
Amoksyacylina z kwasem klawulanowym	Amoksyacylina - 18% Kw.klawulanowy - 22-30%	Amoksyacylina - 1,5h Kw.klawulanowy - 1h	Amoksyacylina - 1,7h Kw.klawulanowy - 1h	0,014-0,043	0,90%
Amikacyna	4%	0,75-2h	2,3h	bd	bd
Amoksyacylina	18%	1,5h	1,7h	0,014-0,043	1%
Ampicylina	8-20%	1-2h	1,3h	0,58	0,17-0,51%
Azytromycyna	7-51%	3-4h	48-68h	bd	4-5,9%
Benzylopenicylina	60-80%	1-2h	<1,5h	0,03-0,13	bd
Cefadroksyl	20%	1-1,5h	1-2h	0,009-0,085	0,8-1,3%
Cefaklor	23,5%	0,5-1h	0,5-1h	bd	0,4-0,8%
Cefaleksyna	10-15%	1h	0,9-1,3h	0,01-0,1	0,08-0,2%
Cefamandol	74%	0,5-2h	0,5-1,2h	bd	bd
Cefazolina	74-86%	0,5-2h	1,5-2,5h	0,023	0,80%
Cefeksim	65%	2-6h	3-4h	bd	bd
Cefotaksym	30-50%	0,5h	1-1,5h	0,027-0,17	0,14-0,3%
Cefuroksym	33-50%	2-3h	1-2h	bd	0,6-2%
Ciprofloksacyna	40%	0,5-2,3h	4,1h	>1	0,44-6,34%
Doksycyklina	90%	1,5-4h	15-25h	0,3-0,4	4,2-13,3%
Erytromycyna	84%	2-4h	1,5-2h	0,92	1,4-1,7%
Gentamycyna	10-30%	0,5-1,5h	2-3h	0,11-0,44	2,10%
Klarytromycyna	40-70%	1,7h	5-7h	>1	2,10%
Klindamycyna	94%	45-60 min	2,4h	0,47	0,9-1,8%
Kotrimoksazol	Sulfametoksazol - 63% Trimetoprim - 45%	1-4h	6-12h	Sulfametoksazol - 0,06 Trimetoprim - 1,3	Sulfametoksazol - 3% Trimetoprim - 4-10%
Lewofloksacyna	24-38%	1-1,8h	6-8h	0,95	10,5-17,2%
Linkomycyna	72%	2-4h	5h	0,2-0,9	1-2%
Metronidazol	<20%	2-4h	8,5h	1,15	12,6-13,5%
Neomycyna	0-30%	1-4h	2-3h	bd	bd
Nitrofurantoina	60-90%	0,5	0,5-1h	0,27-6,2	6,80%
Norfloksacyna	15%	1-2h	3-4h	bd	bd
Ofloksacyna	32%	0,5-2h	5-7h	1-1,7	bd
Roksytromycyna	92-96%	1-2,2h	10,5h	bd	bd
Spiramycyna	10-25%	0,5-4h	2-8h	bd	bd
Tetracyklina	25%	1,5-4h	6-12h	0,6-1,5	0,8-1,5%
Tobramycyna	<5%	0,5-1,5h	2-3h	bd	2,63-6,57%

bd - brak danych

Tabela 5. Bezpieczeństwo wybranych leków przeciwbakteryjnych w czasie laktacji [3-7,9-17]

Bezpieczeństwo stosowania wybranych substancji przeciwbakteryjnych w czasie laktacji					
nazwa substancji leczniczej	Kategoria Ryzyka Laktacyjnego Hale'a	Klasyfikacja Prof. Briggsa	e-lactancia.org	WHO	APP
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	bd
Amikacyna	L2	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Amoksycylina	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	Kompatybilna/zgodna
Ampicylina	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	bd
Azytromycyna	L2	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Benzylopenicylina	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	bd
Cefadroksyl	L1	Kompatybilny/zgodny	Bardzo małe ryzyko	bd	Kompatybilny/zgodny
Cefaklor	L3	Kompatybilny/zgodny	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Cefaleksyna	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Cefamandol	bd	bd	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Cefazolina	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	Kompatybilna/zgodna
Cefeksim	L2	Kompatybilny/zgodny	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Cefotaksym	L2	Kompatybilny/zgodny	Bardzo małe ryzyko	bd	Kompatybilny/zgodny
Cefuroksym	L2	Kompatybilny/zgodny	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Ciprofloksacyna	L3	Potencjalnie toksyczna	Bardzo małe ryzyko	Należy unikać. Jeżeli można należy wybrać inny lek.	Kompatybilna/zgodna
Doksycyklina	L3	Kompatybilna/zgodna	Małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	bd
Erytromycyna	L3	Kompatybilna/zgodna	Małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	Kompatybilna/zgodna
Gentamycyna	L2	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	Kompatybilna/zgodna
Klarytromycyna	L1	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Klindamycyna	L2	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Należy unikać. Jeżeli można należy wybrać inny lek.	bd
Kotrimoksazol	L3	Kompatybilny/zgodny	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilny/zgodny przy dzieciach starszych. Unikać, jeżeli dziecko jest wcześniakiem, jest młodsze niż 1 miesiąc lub ma niedobór dehydrogenazy G-6-P	Kompatybilny/zgodny
Lewofloksacyna	L2	Prawdopodobnie kompatybilna	Małe ryzyko	bd	bd
Linkomycyna	L2	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Metronidazol	L2	Potencjalnie toksyczny	Bardzo małe ryzyko	Należy unikać. Jeżeli można należy wybrać inny lek.	bd
Neomycyna	L3	Prawdopodobnie kompatybilna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd

Tabela 5. Bezpieczeństwo wybranych leków przeciwbakteryjnych w czasie laktacji [3-7,9-17]

Nitrofurantoina	L2	Prawdopodobnie kom-patybilna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna przy dzieciach starszych. Unikać, jeżeli dziecko jest wcześniakiem, jest młodsze niż 1 miesiąc lub ma niedobór dehydrogenazy G-6-P	może powodować hemolizę u dzieci z niedoborem dehydrogenazy G-6-P
Norfloksacyna	bd	bd	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Ofloksacyna	L2	Prawdopodobnie kom-patybilna	Bardzo małe ryzyko	bd	Kompatybilna/zgodna
Roksytromycyna	bd	bd	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Spiramycyna	bd	bd	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
Tetracyklina	L3	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	Kompatybilna/zgodna	Kompatybilna/zgodna
Tobramycyna	L2	Kompatybilna/zgodna	Bardzo małe ryzyko	bd	bd
bd - brak danych					

wego, zakażeń układu moczowego, skóry i tkanek miękkich oraz innych [12,18].

Właściwości farmakokinetyczne

Amoksycylina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego; jej biodostępność wynosi 70-89%, w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (18%). Stężenie maksymalne uzyskuje po 1-2h, szybko osiąga stężenie terapeutyczne w surowicy, tkance płucnej, oskrzelach, uchu, żółci i moczu, przenika do łożyska i w niewielkich ilościach do mleka. Charakteryzuje się niskim współczynnikiem M/O=0,014-0,043 i niską wartością RID 0,95% (p. Tabela 4) [4,12-15,18]

Klasyfikacje

Amoksycylina (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L1 – leków najbezpieczniejszych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale’a [4,13];
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określana jest jako kompatybilna według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- przez WHO i Amerykańską Akademię Pediatrii określana jest jako kompatybilna z karmieniem piersią [16,17].

Przenikanie do pokarmu

Amoksycylina może przenikać do mleka, ale na-

stępuje to w bardzo niewielkim stopniu - mniej niż 0,95% dawki leku przenika do mleka. Ta ilość stanowi mniej niż 0,5% dawki pediatrycznej amoksycyliny. O niewielkim stopniu przenikania amoksycyliny do pokarmu kobiecego świadczy niski współczynnik M/O i RID [4,13,19]

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Ilość amoksycyliny, jaka może przenikać do pokarmu kobiecego jest bardzo mała. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby mogła ona wywierać niekorzystny efekt na dziecko. Co prawda u niemowląt może dochodzić do zakażeń grzybiczych błon śluzowych, zaburzeń flory jelitowej, wystąpienia wymiotów, biegunki czy wysypki, niemniej jednak objawy te mają charakter łagodny i nie ma konieczności przerywania karmienia piersią lub całkowitego odstawiania dziecka od piersi [19-24].

W 2009 roku przeprowadzono ankietę wśród matek karmiących piersią przyjmujących amoksycylinę. Wskazano, że wśród 36 narażonych niemowląt, tylko 3 (8%) doświadczyło negatywnych skutków, takich jak wysypka i senność. Nie zgłoszono żadnych innych poważnych działań niepożądanych [21]

Za bezpieczeństwem stosowania tego antybiotyku w czasie karmienia piersią może przemawiać również fakt powszechnego stosowania tego antybiotyku wśród dzieci [4-7,9,10,13-24]

Wpływ na proces laktacji

Amoksycylina nie wpływa na proces laktacji [4,6,13-17]

Podsumowanie i środki ostrożności

- Amoksycylina jest lekiem pierwszego wyboru u kobiet karmiących piersią.
- Amoksycylina może być bezpiecznie stosowana w okresie karmienia piersią po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania amoksycyliny należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybiczego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zazwyczaj objawy te są łagodne i nie wymagają przerwania farmakoterapii ani odstawienia dziecka od piersi.
- W przypadku stosowania amoksycyliny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu [4-7,9,10,13-24]

Amoksycylina z kwasem klawulanowym

Działanie i wskazania do stosowania

Amoksycylina jest antybiotykiem β -laktamowym o szerokim spektrum działania, zalecanym w przypadku różnych zakażeń bakteryjnych. Jest ona wrażliwa na działanie beta-laktamaz, enzymów wytwarzanych przez bakterie. Dlatego też amoksycylinę łączy się z kwasem klawulanowym (w postaci klawulanianu potasu), który unieczynnia beta-laktamazy i tym samym zapobiega rozkładowi amoksycyliny przez bakterie [12,25]

Właściwości farmakokinetyczne

Amoksycylina i kwas klawulanowy szybko i dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Biodostępność ich wynosi odpowiednio 89 i 75%, stężenie maksymalne w osoczu uzyskują po 1,5 i 1h. Współczynnik M/O wynosi 0,014-0,043 a RID 0,9% (Tabela 4) [4,12-15,25]

Klasyfikacje:

Amoksycylina z kwasem klawulanowym (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L1 – leków najbezpieczniejszych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13]
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla

procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14]

- amoksycylina określana jest jako kompatybilna według klasyfikacji Prof. Briggsa; kwas klawulanowy - jako prawdopodobnie kompatybilny z karmieniem piersią [6];
- przez WHO określana jest jako kompatybilna z karmieniem piersią [16]

Przenikanie do pokarmu

Amoksycylina może przenikać do pokarmu kobiecego, niemniej jednak następuje to w bardzo małych ilościach, które nie mają znaczenia klinicznego dla dziecka karmionego piersią (p. pkt 4.1.1.). Kwas klawulanowy może przenikać do pokarmu kobiecego (ma niską masę cząsteczkową), niemniej jednak brak dokładnych danych, w jakim stopniu to następuje [4,6,13].

O stopniu i tendencji do przenikania związku do mleka mamy, świadczy współczynnik/parametr M/O, który dla amoksycyliny i kwasu klawulanowego M/O 0,014-0,043, który wskazuje na zmniejszoną tendencję do przenikania. Współczynnik RID dla amoksycyliny i kwasu klawulanowego wartość RID=0,9% [4,13,14]

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Ilości, w jakich amoksycylina z kwasem klawulanowym przenika do pokarmu kobiecego są zbyt małe żeby wywołać poważne działania niepożądane. Co prawda u dziecka mogą pojawić się działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – wymioty, biegunka, bóle brzucha ale zazwyczaj mają one charakter łagodny i nie ma potrzeby odstawienia dziecka od piersi czy przerywania antybiotykoterapii. O bezpieczeństwie stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w czasie laktacji świadczy niska wartość współczynnika M/O i RID a także fakt, że połączenie to może być stosowane u dzieci [4-7,9,10,13-25]

W jednej z publikacji opisano przypadek dziecka karmionego piersią, którego mama przyjmowała amoksycylinę z kwasem klawulanowym i gentamycynę. U dziecka wystąpiła uogólniona pokrzywka po 20 minutach od karmienia i 30 min po przyjęciu leku przez mamę. Pokrzywka wystąpiła dwukrotnie i za każdym razem zniknęła. Po odstawieniu dziecka od piersi i przejściu na karmienie mieszkanką mlekozastępczą u dziecka pokrzywka nie pojawiła się ponownie. Najprawdopodobniej objaw ten był spowodowany obecnością antybiotyków w mleku mamy, niemniej jednak nie można jednoznacznie

wskazać, który z antybiotyków ją wywołał (bardziej prawdopodobne, że była to amoksycylina z kwasem klawulanowym) [23].

W 2005 roku opublikowano wyniki badania obserwacyjnego w którym udział brały kobiety karmiące piersią przyjmujące amoksycylinę (pierwsza grupa) i amoksycylinę z kwasem klawulanowym (druga grupa). W obu grupach zgłaszane były podobne działania niepożądane występujące u dzieci takie jak niepokój, biegunka, wysypka czy zaparcia. Co prawda ilość zgłaszanych działań niepożądanych w grupie matek przyjmujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym była nieznacznie większa, niemniej jednak wszystkie działania niepożądane były lekkie, samoograniczające się i nie wymagały przerywania karmienia piersią [22]

Wpływ na proces laktacji

Amoksycylina z kwasem klawulanowym nie wpływa na proces laktacji [4,6,13-17]

Podsumowanie i środki ostrożności

- Amoksycylina z kwasem klawulanowym może być bezpiecznie stosowana w okresie karmienia piersią, wtedy kiedy jest to konieczne, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybiczego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zazwyczaj objawy te są łagodne i nie wymagają przerywania farmakoterapii ani odstawienia dziecka od piersi.
- W przypadku stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu nocną lub popołudniową [4-7,9,10,13-24]

Cefadroksyl

Działanie i wskazania do stosowania

Cefadroksyl to antybiotyk grupy β -laktamów - cefalosporyn I generacji. Wykazuje działanie bakteriobójcze. Jest często stosowanym

antybiotykiem u kobiet w okresie laktacji. Wskazany jest do leczenia zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, układu moczowego, skóry i tkanek miękkich, zapalenia szpiku i stawów [12,26].

Właściwości farmakokinetyczne

Cefadroksyl dobrze i szybko wchłania się po podaniu doustnym. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (20%); maksymalne stężenie osiąga w czasie 1-2h, charakteryzuje się niskim współczynnikiem M/O=0,009-0,085 i niską wartością RID=0,8-1,3% (Tabela 4) [4,12-14,26]

Klasyfikacje

Cefadroksyl (Tabela 5):

- zaliczany jest do kategorii L1 – leków najbezpieczniejszych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określany jest jako zgodny/kompatybilny z karmieniem piersią, którego stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określany jest jako kompatybilny według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- przez Amerykańską Akademię Pediatrii określany jest jako kompatybilny z karmieniem piersią [17].

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Cefadroksyl może przenikać do mleka mamy, jednak ilości te są małe i nie mają znaczenia klinicznego. O stopniu przenikania związku do mleka, a dokładniej o tendencji do takiego przenikania świadczy współczynnik M/O. Dla cefadroksylu parametr ten wynosi 0,009-0,085 i świadczy o zmniejszonej tendencji do jego przenikania do pokarmu. Dodatkowo cefadroksyl charakteryzuje się niską wartością RID 0,8-1,3% [4,6,15,19]

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Ewentualne ilości cefadroksylu, które mogą przenikać do pokarmu kobiecego są niewielkie, ale u niemowląt może dochodzić do zaburzeń flory jelitowej, wystąpienia wymiotów, biegunki czy wysypki. Objawy te mają charakter łagodny i nie ma potrzeby przerywania karmienia piersią czy całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Co istotne - dotychczas nie zgłoszono i nie zarejestrowano poważnych działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią, którego mama przyjmowała cefadroksyl. O bezpieczeństwie stosowania cefadroksylu w czasie laktacji świadczy niska wartość RID; cefadroksyl może być stosowany u dzieci [4-7,9,10,13-22].

Wpływ na proces laktacji

Cefadroksyl nie wpływa na proces laktacji [4,6,13-17].

Podsumowanie i środki ostrożności

- Cefadroksyl może być bezpiecznie stosowany w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania cefadroksylu u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybiczego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zazwyczaj objawy te są łagodne i nie wymagają przerwania farmakoterapii ani odstawienia dziecka od piersi.
- W przypadku stosowania cefadroksylu w czasie karmienia piersią jego przyjmowanie należy zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu [4-7,9,10,13-17,19]

Cefaklor

Działanie i wskazania do stosowania

Cefaklor to antybiotyk antybiotyków grupy β -laktamów - cefalosporyn II generacji. Wykazuje działanie bakteriobójcze w stosunku do bakterii Gram(+) i Gram(-). Wskazany jest do leczenia zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, zatok, układu moczowego, skóry, przydatków skóry i tkanek miękkich, zapalenia szpiku i stawów [12,27]

Właściwości farmakokinetyczne

Cefaklor dobrze i szybko wchłania się po podaniu doustnym. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (25%), maksymalne stężenie osiąga w czasie 0,5-1h, charakteryzuje się niską wartością RID=0,4-0,8% (Tabela 4) [4,12-14,27]

Klasyfikacje

Cefaklor (Tabela 5):

- określany jest jako zgodny/kompatybilny z karmieniem piersią, którego stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14]
- określany jest jako kompatybilny według klasyfikacji Prof. Briggsa [6]

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Cefaklor, podobnie jak inne cefalosporyny, może przenikać do mleka mamy, niemniej jednak ewentualne ilości tego związku dostające się do pokarmu kobiecego są niewielkie i nie mają znaczenia klinicznego [4,6,15].

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Cefaklor, stosowany przez kobiety karmiące piersią, u niemowląt może powodować zaburzenia flory jelitowej, wymioty, biegunki czy wysypki. Objawy te mają charakter łagodny i nie ma potrzeby przerywania karmienia piersią czy całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Dostępne jest jedno badanie ankietowe, w którym kobieta karmiąca piersią przyjmowała cefaklor i u dziecka wystąpiła biegunka [28]. Dotychczas nie zgłoszono i nie poważnych działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią, którego mama przyjmowała cefaklor. O bezpieczeństwie stosowania cefakloru w czasie laktacji świadczy niska wartość RID a także fakt, że cefaklor może być stosowany u dzieci [4-7,9,10,13-17,27-29]

Wpływ na proces laktacji

Cefaklor nie wpływa na proces laktacji [4,6,13-17]

Podsumowanie i środki ostrożności

Cefaklor może być bezpiecznie stosowany w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).

W przypadku stosowania cefakloru u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybicznego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zazwyczaj objawy te są łagodne i nie wymagają przerwania farmakoterapii ani odstawienia dziecka od piersi.

W przypadku stosowania cefakloru w czasie karmienia piersią należy jego przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu [4-7,9,10,13-17,19].

4.1.5. Cefuroksym

Działanie i wskazania do stosowania

Cefuroksym to antybiotyk β -laktamowy z grupy cefalosporyn II generacji. Wskazany jest między innymi w przypadku bakteryjnych zakażeń gardła, migdał-

ków, zatok przynosowych, ucha środkowego, dróg moczowych, skóry i tkanek miękkich. Cefuroksym hamuje syntezę ścian komórkowych bakterii prowadząc do lizy komórki bakteryjnej i jej obumarcia [12,30].

Właściwości farmakokinetyczne

Cefuroksym wchłania się z przewodu pokarmowego, najlepiej po posiłku. Jego dostępność biologiczna wynosi 30-50%. W ok. 33-50% wiąże się z białkami osocza; maksymalne stężenie we krwi osiąga w czasie od 1 do 2h po przyjęciu. Wartość RID dla cefuroksymu wynosi 0,6-2% (Tabela 4) [4,13,14,30].

Klasyfikacje

Cefuroksym (Tabela 5):

- zaliczany jest do kategorii L2 – leków bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13]
- określany jest jako zgodny/kompatybilny z karmieniem piersią, którego stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14]
- określany jest jako kompatybilny według klasyfikacji Prof. Briggsa [6]
- przez Amerykańską Akademię Pediatrii określany jest jako kompatybilny z karmieniem piersią [17]

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Cefuroksym w niewielkich ilościach może przenikać do pokarmu kobiecego [31].

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania poważnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, których mamy przyjmowały cefuroksym. W jednym badaniu analizowano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dzieci, których matki przyjmowały cefuroksym i cefaleksynę. U jednego dziecka, którego matka przyjmowała cefuroksym potwierdzono biegunkę. Ale warto zaznaczyć, że odsetek działań niepożądanych w grupie cefuroksymu (2,6%) nie różnił się istotnie od tego w grupie kobiet przyjmującej cefaleksynę (9%). Wszystkie działania niepożądane były lekkie, samoograniczające się, nie wymagające przerwania karmienia piersią [22].

O bezpieczeństwie stosowania cefuroksymu w czasie laktacji świadczy niska wartość RID, a także fakt, że cefuroksym może być stosowany u dzieci.

Wpływ na proces laktacji

Cefuroksym nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Cefuroksym może być stosowany w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania cefuroksymu u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybicznego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zazwyczaj objawy te są łagodne i nie wymagają przerwania farmakoterapii ani odstawienia dziecka od piersi.
- W przypadku stosowania cefuroksymu w czasie karmienia piersią należy jego przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Warto unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 2h od przyjęcia leku [4-7,9,10,13-17,19].

Cefiksym

Działanie i wskazania do stosowania

Cefiksym to antybiotyk β -laktamowy – cefalosporyna III generacji. Podobnie jak inne cefalosporyny, cefiksym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii. W wyniku tego następuje liza komórki bakteryjnej i jej śmierci. Cefiksym wskazany jest do stosowania w przypadku zakażeń bakteryjnych dróg oddechowych, dróg moczowych, ucha środkowego i zatok [12,32].

Właściwości farmakokinetyczne

Cefiksym wchłania się z przewodu pokarmowego niezależnie od posiłku. Jego dostępność biologiczna wynosi 40-50%. W ok 65% wiąże się z białkami osocza i maksymalne stężenie we krwi osiąga w czasie od 3 do 4h po przyjęciu (Tabela 4) [4,13,14,32].

Klasyfikacje

Cefiksym (Tabela 5):

- zaliczany jest do kategorii L2 – leków bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13]

- określany jest jako zgodny/kompatybilny z karmieniem piersią, którego stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14]
- określany jest jako kompatybilny według klasyfikacji Prof. Briggsa [6]

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Brak jest dokładnych danych na temat przenikania cefiksyumu do pokarmu kobiecego. Niemniej jednak, bazując na właściwościach farmakokinetycznych, można zaznaczyć, że cefiksym ma stosunkowo niewielką biodostępność po podaniu doustnym i stosunkowo dużą masę cząsteczkową. To pośrednio świadczy o tym, że przenikanie cefiksyumu do pokarmu kobiecego jest utrudnione i że ewentualne ilości tego związku, jakie mogą przenikać do pokarmu są niewielkie [4,6,13-15]

Oddziaływanie na zdrowie dziecka karmionego piersią

Brak jest jakichkolwiek danych na temat ewentualnego oddziaływania cefiksyumu na zdrowie dziecka karmionego piersią. Biorąc pod uwagę oddziaływanie innych cefalosporyn, można przypuszczać, że i cefiksym nie będzie powodować poważnych działań niepożądanych [4,6,13-15].

Podsumowanie i środki ostrożności

- Cefiksym może być stosowany w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania cefiksyumu u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybicznego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zazwyczaj objawy te są łagodne i nie wymagają przerwania farmakoterapii ani odstawienia dziecka od piersi.
- W przypadku stosowania cefiksyumu w czasie karmienia piersią jego przyjmowanie należy zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Warto unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 2-4h od przyjęcia leku [4-7,9,10,13-17].

Doksycyklina

Działanie i wskazania do stosowania

Doksycyklina jest antybiotykiem zaliczanym do tetracyklin. Hamuje syntezę białek bakteryjnych i tym samym działa bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Wskazana jest do stosowania w przypadku zakażeń dróg oddechowych, dróg moczowych, przewodu pokarmowego, tkanek miękkich, okulistycznych i innych [12,33].

Właściwości farmakokinetyczne

Doksycyklina szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jej dostępność biologiczna wynosi 90%, w ok. 80-90% wiąże się z białkami osocza. Stężenie maksymalne osiąga po ok. 1,5-4h. Długo utrzymuje się w organizmie, o czym świadczy biologiczny okres półtrwania (15-25h). Charakteryzuje się niską wartością M/O=0,3-0,4. RID dla doksycykliny wynosi 4,2-13,3% (Tabela 4) [4,13,14,33]

Klasyfikacje

Doksycyklina (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L3 – leków prawdopodobnie bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określana jest jako umiarkowanie bezpieczna i prawdopodobnie zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określana jest jako kompatybilna według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- WHO rekomenduje jej unikanie jeżeli jest to możliwe [16].

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Doksycyklina może przenikać do pokarmu kobiecego. Wg niektórych opracowań i analiz ilości doksycykliny, które mogą przechodzić do pokarmu kobiecego mogą mieć znaczenie kliniczne [4,6,13-15]

Oddziaływanie na zdrowie dziecka karmionego piersią

Teoretycznie doksycyklina zawarta w pokarmie kobiecym może powodować u dziecka przebarwienia zębów, uszkodzenia chrząstki wzrostowej, zahamowanie wzrostu u dzieci i zaburzenia mikroflory jelitowej. Jednak warto zaznaczyć, że wchłanianie jelitowe doksycykliny u niemowląt może być utrudnione ze względu na tworzenie kompleksów antybiotyku z jonami wapnia obecnymi w pokarmie kobiecym. W związku z tym uznaje się, że doksycyklina można stosować w czasie karmienia piersią, ale

nie zaleca się terapii długotrwałych powyżej 21 dni [4,6,13-15,34,35].

Podsumowanie i środki ostrożności

- Doksycyklina może być stosowana w okresie karmienia piersią do 21 dni, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania doksycykliny u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybiczego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem.
- W przypadku stosowania doksycykliny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 1,5-4h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17]

Klarytromycyna

Działanie i wskazania do stosowania

Klarytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym. Działa na bakterie Gram(+), Gram(-) i bakterie bez-tlenowe, hamując syntezę białka. Wskazana jest do leczenia zakażeń bakteryjnych dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich [12,36].

Właściwości farmakokinetyczne

Klarytromycyna szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego – w ciągu 1-2h od przyjęcia występuje maksymalne stężenie we krwi mamy; wiąże się z białkami osocza w 80%. Charakteryzuje się wartością współczynnika M/O>1 i RID=2,1% (Tabela 4) [4,13,14,36].

Klasyfikacje

Klarytromycyna (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L1 – leków najbezpieczniejszych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla

procesu laktacji (wg bazy e-lactancja.org) [14];

- określana jest jako kompatybilna według klasyfikacji Prof. Briggsa [6].

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Klarytromycyna może przenikać do mleka mamy, niemniej jednak są to ilości bardzo małe i mało prawdopodobne jest, aby powodowały one działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Wykazano, że w mleku pacjentek, które przyjmowały klarytromycynę obecna jest zarówno klarytromycyna jak i jej aktywny metabolit 14-hydroksyklarytromycyna. Ilość substancji obecna w mleku stanowiła ok 2% dawki przyjętej przez matkę i mniej niż 1% zalecanej dawki pediatrycznej [37]

Oddziaływanie na zdrowie dziecka karmionego piersią

W opublikowanych dotychczas badaniach wskazano, że u 12% niemowląt, których matki przyjmowały klarytromycynę, występowały łagodne działania niepożądane, takie jak zapalenie żołądka i jelit, senność [38]. Część badań wskazuje, że bezpośrednia (także przez mleko matki) wczesna ekspozycja dziecka na makrolidy (głównie na erytromycynę) może wiązać się z przerostowym zwężeniem odźwiernika, chociaż niektóre badania tego nie potwierdzają lub wręcz wskazują, że przy innych makrolidach niż erytromycyna ryzyko to nie występuje [38-43].

W badaniach porównawczych bezpieczeństwa stosowania w czasie laktacji makrolidów i amoksycyliny wykazano, że częstość występowania działań niepożądanych przy obu lekach jest podobna i najczęściej obejmuje wysypkę, biegunkę, utratę apetytu i senność [24].

Za bezpieczeństwem stosowania klarytromycyny w czasie laktacji przemawia fakt niskiej wartości RID=2,1% oraz to, że jest to antybiotyk, który może być stosowany u dzieci [4,6,13-15,36-43]

Wpływ na proces laktacji

Klarytromycyna nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Klarytromycyna może być stosowana w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania klarytromycyny u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania:

wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybiczego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem.

- W przypadku stosowania klarytromycyny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 2h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17]

Azytromycyna

Działanie i wskazania do stosowania

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, zaliczonym do grupy azalidów. Hamuje syntezę białek bakteryjnych i wykazując działanie bakterio-
statyczne, a w większych dawkach bakterio-
bójcze. Wskazana jest do stosowania w przypadku zakażeń bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych, ucha środkowego, skóry i tkanek miękkich[12,44]

Właściwości farmakokinetyczne

Azytromycyna po podaniu doustnym wchłania się w 37-40%. Stężenie maksymalne uzyskuje po ok. 2-3h. Azytromycyna penetruje do większości tkanek, przenika do płynu otrzewnowego, wątroby, żółci, moczu, gruczołu krokowego, wydzieliny drzewa oskrzelowego, opłucnej i płynu stawowego. Przenika również do OUN, ale w płynie mózgowo-rdzeniowym nie osiąga stężeń terapeutycznych. Okres eliminacji azytromycyny wynosi 56-76 h; RID - 5,9% (Tabela 4) [4,13,14,44].

Klasyfikacje

Azytromycyna (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L2 – leków bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określana jest jako kompatybilna według klasyfikacji Prof. Briggsa [6].

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Azytromycyna może przenikać do mleka mamy. W

dotychczasowych badaniach wykazano, że azytromycyna nie tylko przenika do pokarmu, ale także może się w nim kumulować i utrzymywać nawet do 48h po podaniu dawki – chociaż analizy wskazują, że ilości te są mniejsze niż dawki pediatryczne azytromycyny [45-47].

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Wg dotychczasowych opracowań, ilości azytromycyny, jakie mogą przenikać do mleka mamy, nie stanowią zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Co prawda mogą pojawiać się objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zaburzeń flory jelitowej, wystąpienia wymiotów, biegunki czy wysypki, niemniej jednak objawy te mają charakter raczej łagodny i nie ma potrzeby przerywania karmienia piersią czy całkowitego odstawiania dziecka od piersi.

Co prawda w dawkach terapeutycznych, podawanych bezpośrednio dzieciom, azytromycyna może powodować u dziecka reakcje anafilaktyczne, rzekomobłoniaste zapalenie jelit oraz przerostowe zwężenie odźwiernika., jednak takich działań niepożądanych u dzieci nie udokumentowano w przypadku zażywania azytromycyny przez mamę karmiącą. W 2003 roku opublikowano wyniki badań, w których określano wpływ antybiotyków (azytromycyny, klarytromycyny, erytromycyny, spiramycyny i roksyromycyny) przyjmowanych przez mamę karmiącą na występowanie u dziecka przerostowego zwężenia odźwiernika. W tym badaniu wykazano pewną tendencję, że makrolidy zwiększają ryzyko wystąpienia przerostowego zwężenia odźwiernika – szczególnie w pierwszych dniach po porodzie. Niemniej jednak tendencja ta nie była znacząca. W 2009 roku przeprowadzono kolejne badanie, w którym badano potencjalny związek pomiędzy stosowaniem makrolidów (azytromycyny, klarytromycyny, erytromycyny i roksyromycyny) przez mamę karmiącą i występowaniem przerostowego zwężenia odźwiernika. Grupę kontrolną stanowiły dzieci karmione piersią, których matki przyjmowały amoksycylinę. W grupie matek przyjmujących makrolidy zaobserwowano wysypkę, biegunkę, utratę apetytu, senność (u 12,7% dzieci). Natomiast podobne objawy zaobserwowano u 8,3% dzieci, których mamy przyjmowały amoksycylinę. W związku z czym częstość występowania działań niepożądanych w obu grupach była podobna. Nie wykazano, aby antybiotyki, stosowane przez mamę karmiącą powodowały przerostowe zwężenie odźwiernika [4,6,13-15, 38-47].

Za bezpieczeństwem stosowania azytromycyny w

czasie laktacji przemawia fakt stosunkowo niskiej wartości RID oraz to, że jest to antybiotyk, który może być stosowany u dzieci [4,6,13-15,38-47]

Wpływ na proces laktacji

Azytromycyna nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Azytromycyna może być stosowana w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania azytromycyny u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybicznego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem.
- W przypadku stosowania azytromycyny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 3-4h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17].

Klindamycyna

Działanie i wskazania do stosowania

Klindamycyna jest antybiotykiem linkozamidowym. Hamuje syntezę ściany komórkowej i wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne. Wskazana jest do leczenia ciężkich zakażeń bakteryjnych zębów, kości, stawów, dróg oddechowych, ucha środkowego, zatok, narządów płciowych, skóry i tkanek miękkich i innych [12,48]

Właściwości farmakokinetyczne

Klindamycyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Jej dostępność biologiczna wynosi ok 90%. Stężenie maksymalne we krwi osiąga po ok 45-60 min., w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94%) i dobrze penetruje do tkanek i płynów ustrojowych. Charakteryzuje się niską wartością współczynnika M/O=0,47 i RID=0,9-1,8% (Tabela 4) [4,13,14,15,48].

Klasyfikacje

Klindamycyna (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L2 – leków bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określana jest jako kompatybilna według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- przez Amerykańską Akademię Pediatrii określana jest jako kompatybilna z karmieniem piersią [17];
- WHO rekomenduje unikanie stosowania klindamycyny w okresie laktacji, jeśli jest to możliwe [16].

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Klindamycyna może przenikać do pokarmu kobiecego. Co do ilości, jakie mogą przenikać do mleka, wyniki badań są niejednoznaczne. -większość wskazuje, że ilości te są niewielkie, niższe niż dawki klindamycyny, jakie podaje się niemowlętom. Jedną z wartości/parametrów, które świadczą o zmniejszonej tendencji tego związku do przechodzenia do mleka mamy jest parametr M/O=0,47 [4,6,13-15,48-53]

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Klindamycyna może przenikać do pokarmu kobiecego i może powodować działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Dotychczas udokumentowano jeden przypadek, w którym karmiąca przyjmowała klindamycynę w połączeniu z gentamycyną. U dziecka zaobserwowano krwiste stolce i zdiagnozowano rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Należy jednak zaznaczyć, że w tym przypadku, dziecku również podawano antybiotyki (ampicylinę i gentamycynę) – ciężko więc określić, czy i która z tych substancji spowodowała to działanie niepożądane. Objawy wystąpiły godzinę po zakończeniu antybiotykoterapii. Nastąpiła 12-godzinna przerwa w karmieniu, a następnie powrócono do karmienia naturalnego i nie odnotowano innych/późniejszych działań niepożądanych [53].

Za bezpieczeństwem stosowania klindamycyny w czasie laktacji przemawia fakt, że antybiotyk ten charakteryzuje się niską wartością parametru M/O (0,47) i niskim RID=0,9-1,8% [4,6,13-15,24,35,49-53].

Wpływ na proces laktacji

Klindamycyna nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Klindamycyna może być stosowana w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania klindamycyny u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko i w przypadku zaobserwowania: wymiotów, biegunki, wysypki, objawów zakażenia grzybiczego błon śluzowych lub innych niepokojących objawów należy skonsultować się z lekarzem.
- W przypadku stosowania klindamycyny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 1h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17]

Cyprofloksacyna

Działanie i wskazania do stosowania

Cyprofloksacyna jest syntetycznym chemioterapeutykiem z grupy fluorochinolonów inhibitorem gyrazy – hamuje topoisomerazę typu II (gyrazę DNA), jak i topoisomerazy IV., o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym. Enzymy te są niezbędne do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA bakterii. Cyprofloksacyna hamując te enzymy, zaburza replikację DNA i działa bakteriobójczo.

Cyprofloksacyna wskazana jest do stosowania w przypadku zakażeń bakteryjnych dróg oddechowych, ucha środkowego, dróg moczowych, układu pokarmowego, moczowo-płciowego, skóry i tkanek miękkich, kości, stawów, skóry i tkanek miękkich [12,55].

Właściwości farmakokinetyczne

Cyprofloksacyna po podaniu doustnym wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Jej całkowita dostępność biologiczna wynosi około 70-80%. Maksymalne stężenie osiąga po 1-2h. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (20-30%). Wartość współczynnika M/O dla ciprofloksacyny wynosi >1 a RID=0,44-6,34% (Tabela 4) [4,13,14,15,55]

Klasyfikacje

Cyprofloksacyna (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L3 – leków prawdopodobnie bezpiecznych podczas laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określana jest ze względu na ograniczone dane jako potencjalnie toksyczna według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- określana jest jako kompatybilna z karmieniem piersią przez Amerykańską Akademię Pediatrii [17];
- WHO rekomenduje unikanie stosowania cyprofloksacyny w okresie laktacji, jeżeli jest to możliwe [16].

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Cyprofloksacyna może przenikać do pokarmu kobiecego. Wykazano, że ilości tego związku jakie przenikają do mleka są zdecydowanie niższe niż powszechnie stosowane i zalecane dawki pediatryczne. Dostępne są badania, które wskazują, że u dziecka karmionego piersią, którego matka stosowała cyprofloksacynę nie wykryto tego związku w surowicy. Spośród fluorochinolonów cyprofloksacyna w najmniejszym stopniu przenika do pokarmu kobiecego [4,6,13-15,56-60,63]

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Cyprofloksacyna może przenikać do pokarmu kobiecego i tym samym może oddziaływać na zdrowie dziecka karmionego piersią. Możliwa jest zmiana mikroflory jelitowej oraz zapalenie żołądka i jelit [6,29]. W opublikowanych dotychczas badaniach nie wykazano, aby cyprofloksacyna wpływała niekorzystnie na zdrowie dziecka karmionego piersią [58,62]. Dotychczas opublikowano pojedynczy przypadek wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego u dwumiesięcznego niemowlęcia, którego matka przyjmowała cyprofloksacynę. Ale w tym przypadku zarówno matka jak i dziecko chorowali na martwicze zapalenie jelit z przedłużającą się hospitalizacją w okresie noworodkowym ponadto nie podano dawkowania cyprofloksacyny [61]. Dostępne są badania obejmujące cyprofloksacynę stosowaną w leczeniu kobiet ciężarnych karmionych piersią z wielolekooporną gruźlicą w czasie ciąży i porodu. Dzieci rozwijały się prawidłowo; jedno z nich zarażono się gruźlicą zaraz po urodzeniu [62]. Za bezpieczeństwem stosowania cyprofloksacyny w czasie

laktacji przemawia fakt, że chemioterapeutyk ten charakteryzuje się stosunkowo niską wartością RID [4,6,13-15,29,58-62,63].

Wpływ na proces laktacji

Ciprofloksacyna nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Cyprofloksacyna może być stosowana w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania cyprofloksacyny u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko pod kątem możliwego wpływu na florę przewodu pokarmowego, takiego jak biegunka lub kandydiodoza (pleśniawki, wysypka)
- W przypadku stosowania cyprofloksacyny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 3-4h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17]

Kotrimoksazol (Sulfametoksazol + Trimetoprim)

Działanie i wskazania do stosowania

Kotrimoksazol to połączenie sulfametoksazolu i trimetoprimu w stosunku 5:1. Sulfametoksazol to sulfonamid, którego mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy kwasu foliowego na drodze konkurencyjnego antagonizmu z kwasem p-aminobenzoowym. Trimetoprim jest inhibitorem bakteryjnej reduktazy kwasu dihydrofoliowego, warunkującej powstawanie aktywnego biologicznie kwasu tetrahydrofoliowego. Połączenie sulfametoksazolu i trimetoprimu działa synergistycznie, bakterioobójczo w stosunku do bakterii Gram(+) i Gram(-). Kotrimoksazol wskazany jest do leczenia zakażeń dróg oddechowych, ucha środkowego, przewodu pokarmowego i układu moczowego [12,64].

Właściwości farmakokinetyczne

Oba składniki po podaniu doustnym są szybko i całkowicie wchłaniane z przewodu pokarmowego. Biodostępność wynosi 100%. Maksymalne stężenie obu składników w surowicy występuje po 1-4 h po

podaniu doustnym. Trimetoprim wiąże się z białkami osocza w 70%, sulfametoksazol – w 44-62%. Współczynnik M/O dla sulfametoksazolu wynosi 0,06, dla trimetoprimu 1,25 (Tabela 4) [4,13,14,15,64]

Klasyfikacje

Kotrimoksazol (Sulfametoksazol + Trimetoprim) (Tabela 5):

- zaliczany jest do kategorii L3 – leków prawdopodobnie bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];
- określany jest jako zgodny/kompatybilny z karmieniem piersią, którego stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określany jest jako kompatybilny z karmieniem piersią według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- określany jest jako kompatybilny z karmieniem piersią przez Amerykańską Akademię Pediatrii [17];
- uznawany jest za kompatybilny do stosowania u kobiet karmiących piersią starsze dzieci. Natomiast w przypadku dzieci przedwcześnie urodzonych, młodszych niż 1 miesiąc, lub u dzieci, u których stwierdzono niedobór G-6-PD lub żółtaczkę WHO rekomenduje zachowanie ostrożności, zastosowanie innego leku a w przypadku konieczności stosowania - monitorowanie dziecka [16]

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Sulfametoksazol jak i trimetoprim mogą przenikać do mleka, jednak ilości tych związków przenikające do pokarmu kobiecego są znacznie niższe niż dawki pediatryczne (ok 4-10%) [4,6,13-15]

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Składniki kotrimoksazolu mogą przenikać do pokarmu kobiecego i mogą oddziaływać na zdrowie dziecka karmionego piersią, jednak dotychczas opublikowane wyniki badań nie wykazały, że stosowanie tych związków podczas laktacji wiąże się z większym ryzykiem występowania działań niepożądanych [65]. Dostępne są informacje, że u niemowląt karmionych piersią, których mamy stosowały kotrimoksazol wystąpiły problemy z jedzeniem [29]. Za bezpieczeństwem stosowania kotrimoksazolu w czasie laktacji przemawia fakt, może być on stosowany u dzieci. Sulfametoksazol i trimetoprim charakteryzują się stosunkowo niskimi wartościami RID [4,6,13-15,29,65-66].

Wpływ na proces laktacji

Kotrimoksazol nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Dane na temat bezpieczeństwa stosowania Sulfometoksazolu + trimetoprimu w okresie laktacji są ograniczone. Stosowanie tego leku powinno być ograniczone i lepiej stosować inne, lepiej przebadane leki.
- Jeżeli jednak inne leki nie mogą być zastosowane wówczas kotrimoksazol może być stosowany w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- W przypadku stosowania kotrimoksazolu u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko pod kątem wystąpienia żółtaczk, niedokrwistości.
- W przypadku stosowania kotrimoksazolu w czasie karmienia piersią należy jego przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 4h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17].

Furazydyna*

*Uwaga

Furazydyna jest składnikiem leków dostępnych w Polsce. Jej zagranicznym odpowiednikiem jest nitrofurantoina. Ponieważ w zagranicznych bazach danych brak jest dokładnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania furazydyny w czasie laktacji - to biorąc pod uwagę fakt przynależności furazydyny i nitrofurantoiny do tej samej grupy, zbliżoną ich strukturę i działanie - można przyjąć, że bezpieczeństwo stosowania furazydyny w czasie laktacji jest zbliżone do bezpieczeństwa nitrofurantoiny. Dlatego też w niniejszym opracowaniu przedstawiono bezpieczeństwo stosowania nitrofurantoiny w okresie laktacji.

Działanie i wskazania do stosowania

Furazydyna (furagina) jest pochodną nitrofuranu o działaniu bakteriostatycznym na bakterie Gram(+) i Gram(-). Wskazana jest w leczeniu ostrych i przewlekłych niepowikłanych zakażeń dolnych dróg mo-

cowych wywołanych przez bakterie E.coli [12,67]. Właściwości farmakokinetyczne Furazydyna po podaniu doustnym wchłania się szybko i maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 30 minutach. Pochodne nitrofuranu w różnym stopniu wiążą się z białkami osocza (40-95%) (Tabela 4) [4,13,14,15,67].

Klasyfikacje

Nitrofurantoina (Tabela 5):

- zaliczana jest do kategorii L2 – leków bezpiecznych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale’a [4,13];
- określana jest jako zgodna/kompatybilna z karmieniem piersią, której stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- określana jest jako prawdopodobnie kompatybilna z karmieniem piersią według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- przez WHO określana jest jako kompatybilna z karmieniem piersią [16];
- APP zaznacza, że nitrofurantoina może powodować hemolizę u dzieci z niedoborem dehydrogenazy G-6-P.

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Nitrofurantoina może przenikać do pokarmu kobiecego, jednak wykazano, że ilości, które przechodzą do mleka są mniejsze niż dawki pediatryczne, w niektórych badaniach nie były oznaczane w mleku [68].

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Nitrofurantoina, przenikając do pokarmu kobiecego może powodować działania niepożądane u dziecka. Dotychczas zgłoszono rzadkie przypadki biegunki. Nie zgłoszono wysypek ani kandydiozy [29]. Za bezpieczeństwem stosowania nitrofurantoiny w czasie laktacji przemawia fakt, że związek ten może być stosowany u dzieci i charakteryzuje się stosunkowo niską wartością RID=6,8% [4,6,13-15,29,68].

Wpływ na proces laktacji

W jednym badaniu, 1 matka na 6 (biorących udział w badaniu) zgłosiła zmniejszoną produkcję mleka (w badaniu nie była podana dawka leku; dodatkowo zahamowanie laktacji nie zostało w pełni powiązane z nitrofurantoiną) [29].

Podsumowanie i środki ostrożności

- Ze względu na zbliżoną strukturę i przynależność

do tej samej grupy bezpieczeństwo stosowania furazydyny podczas laktacji można odnieść do nitrofurantoiny.

- Furazydyna może być stosowana w okresie karmienia piersią, po konsultacji z lekarzem, w rekomendowanych dawkach i przy zachowaniu odpowiednich zasad bezpieczeństwa (Tabela 3).
- Nie należy stosować furazydyny u kobiet karmiących piersią wcześniaki i dzieci w wieku do 8 dni, a także dzieci u których zdiagnozowano żółtaczkę
- Furazydynę należy stosować z ostrożnością u kobiet karmiących piersią dzieci młodsze niż 1 miesiąc, dzieci cierpiące na hiperbilirubinemię lub niedobór dehydrogenazy G-6-P (G6PD) ze względu na ryzyko niedokrwistości hemolitycznej i wypieranie bilirubiny z miejsc wiązania z białkami.
- W przypadku stosowania furazydyny u kobiety karmiącej piersią należy bacznie obserwować dziecko pod kątem wymiotów, biegunki, wysypki czy wystąpienia żółtaczki
- W przypadku stosowania furazydyny w czasie karmienia piersią należy jej przyjmowanie zsynchronizować z przystawianiem dziecka do piersi. Lek należy przyjmować bezpośrednio po karmieniu, przed najdłuższą przerwą w karmieniu. Należy unikać ponownego przystawiania dziecka do piersi, wtedy kiedy lek osiąga stężenie maksymalne – czyli przez ok 1h od przyjęcia leku. [4-7,9,10,13-17]

Metronidazol

Działanie i wskazania do stosowania

Metronidazol zaliczany jest do pochodnych nitroimidazoli. Wykazuje działanie przeciwpierwotniakowe i przeciwbakteryjne. Wskazany jest m.in. w zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe [12,71].

Właściwości farmakokinetyczne

Metronidazol po podaniu doustnym szybko wchłania się, osiągając stężenie maksymalne w czasie 2-4h. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (<20%). Współczynnik M/O=1,15, RID=12,6-13,5% (Tabela 4) [4,13,14,15,71].

Klasyfikacje

Metronidazol (Tabela 5):

- zaliczany jest do kategorii L2 – leków bezpiecz-

nych w czasie laktacji wg Kategorii Ryzyka Laktacyjnego dr. Hale'a [4,13];

- określany jest jako zgodny/kompatybilny z karmieniem piersią, którego stosowanie niesie bardzo małe ryzyko dla dziecka karmionego piersią i dla procesu laktacji (wg bazy e-lactancia.org) [14];
- wg opracowania prof. Briggsa w przypadku jednorazowego stosowania konieczne jest przerwanie karmienia piersią;
- przy dłuższym stosowaniu metronidazol określany jest jako potencjalnie toksyczny według klasyfikacji Prof. Briggsa [6];
- wg WHO należy unikać stosowania metronidazolu a w przypadku konieczności zastosowania jednorazowego należy przerwać karmienie piersią na 12h.

Przenikanie do pokarmu kobiecego

Metronidazol po podaniu doustnym może przenikać do mleka, ale następuje to w ilościach nieistotnych klinicznie. Metronidazol podawany miejscowo w niewielkim stopniu przenika do krążenia ogólnego i w związku z tym jest mało prawdopodobne, aby przechodził do pokarmu kobiecego [4,6,13-15,24,72,73].

Wpływ na zdrowie dziecka karmionego piersią

Metronidazol może przenikać do pokarmu kobiecego, ale dotychczas nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych u dzieci, z wyjątkiem biegunki. Metronidazol może powodować zmianę zabarwienia moczu na czerwone, nadawać gorzki lub metaliczny smak mleku. Brak jest danych na temat mutagennego i kancerogennego działania metronidazolu. Za ewentualną możliwością stosowania metronidazolu w czasie laktacji przemawia fakt, że metronidazol może być stosowany u dzieci [4-6,13-15, 72-74].

Wpływ na proces laktacji

Metronidazol nie wpływa na proces laktacji.

Podsumowanie i środki ostrożności

- Zdania na temat możliwości stosowania metronidazolu w czasie ciąży są podzielone. Część ekspertów uważa, że metronidazol jest przeciwwskazany w okresie laktacji [75-77] a część uznaje lek ten za bezpieczny do stosowania podczas karmienia piersią [4,13-15,78-81].
- Część ekspertów uważa, że podczas stosowania metronidazolu należy wstrzymać się z karmie-

niem piersią przez 12-24h [82,83].

- Metronidazol podawany miejscowo w niewielkim stopniu przenika do krążenia ogólnego i do pokarmu kobiecego i może być bezpiecznie stosowany w okresie laktacji [4-7,9,10,13-17].

Podsumowanie

Leki przeciwbakteryjne są powszechnie stosowanymi lekami u kobiet w okresie laktacji. Większość omówionych leków przeciwbakteryjnych w niewielkim stopniu przenika do pokarmu kobiecego, nie wpływa negatywnie na proces laktacji i nie powoduje poważnych działań niepożądanych. W związku z tym zdecydowana większość z nich jest uznawana za bezpieczne do stosowania podczas karmienia piersią.

Lekami przeciwbakteryjnymi pierwszego wyboru u kobiet w okresie laktacji są penicyliny, cefalosporyny i makrolidy.

Fluorochinolony nie powinny być podawane jako leki pierwszego wyboru, ale jeśli są wskazane i nie ma bezpieczniejszej alternatywy, mogą być stosowane i nie należy przerywać karmienia piersią, ponieważ ryzyko działań niepożądanych jest niskie.

Niemniej jednak zawsze, określając bezpieczeństwo stosowania leków przeciwbakteryjnych w czasie laktacji należy przeanalizować indywidualny status pacjentki, dobrać odpowiedni, właściwy i bezpieczny lek do sytuacji klinicznej pacjentki i jej dziecka, zarekomendować go we właściwej dawce i zalecić stosowanie go zgodnie z zasadami bezpiecznego stosowania leków w okresie karmienia piersią.

Piśmiennictwo

- Szajewska H., i wsp. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Przegląd Pediatryczny. 2021,50,1-21
- Szajewska H. i wsp. Karmienie piersią. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Standardy Medyczne/Pediatrya. 2016, 13, 9-24
- Stolarczyk M., Bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji. ALMA-NACH URPLW MiPB, 2021,16,137-152
- Hale T.W., i wsp. Hale's Medications and Mothers' Milk, Springer Publishing Company, 2021
- Schaefer Ch., i wsp. Drugs During Pregnancy and Lactation - Treatment Options and Risk Assessment, Elsevier, 2015
- Briggs G.D., i wsp. Drugs in Pregnancy and Lactation, Wolters Kluwer, 2017
- Frieske K., i wsp. Lek w ciąży i laktacji. MedPharm Polska, 2014
- Lawrence R.A., i wsp. Breastfeeding – a guide for the medical profession. Elsevier, Philadelphia, 2016
- Tuszyński K., i wsp. Lek i karmienie piersią. Zeszyty apteczne, wydawnictwo opieka.farm, Kraków, 2019
- Tuszyński K., i wsp. Lek i karmienie piersią. Bezpieczeństwo farmakoterapii, produkty mlekozastępcze, laktatory i akcesoria. Vademecum Farmaceutyczne, Wydawnictwo Farmaceutyczne, Kraków, 2021
- Nehring-Gugulska M., i wsp. Karmienia piersią w teorii i praktyce. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012
- Rejestr produktów leczniczych <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- Baza HalesMed <https://www.halesmeds.com>
- Baza e-lactancia.org <http://www.e-lactancia.org>
- Baza LactMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs, World Health Organizations, Genewa, 2002
- The transfer of drugs and others chemicals into Human Milk. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 2001,108,3,776-789
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Amotaks
- Kafetzis D.A., i wsp. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. Acta Paediatr Scand. 1981,70,285-288.
- Mangin I., i wsp. Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota. Anaerobe. 2010,16,433-438.
- Goldstein L.H., i wsp. The safety of macrolides during lactation. Breastfeed Med. 2009,4,197-200.
- Benyamini L., i wsp. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. Ther Drug Monit. 2005,27,499-502
- Cherif F., i wsp. Drug induced urticaria via breastfeeding. Fundam Clin Pharmacol. 2009; 23 Suppl. 1:37-Abstract 203
- Van Wattum J.J., i wsp. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019,124(1),5-17
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Augmentin
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Duracef
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceclor
- Bar-Oz B., i wsp. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. Drug Saf. 2003,26(13),925-35.
- Ito S., i wsp. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. Am J Obstet Gynecol. 1993,168,1393-9
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Zinnat
- Kiriapoulos E., i wsp. Quantification of three beta-lactam antibiotics in breast milk and human plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography/positive-ion electrospray ionization mass spectrometry. Drug Test Anal. 2017,9(7),1062-1072
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Cetix
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxycyclinum TZF
- Chin K.G., i wsp. Use of anti-infective agents during lactation: Part 2--Aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, chloramphenicol, clindamycin, and metronidazole. J Hum Lact. 2001,17(1),54-65.
- Saito M., i wsp. Antimalarial drugs for treating and preventing malaria in pregnant and lactating women. Expert Opin Drug Saf. 2018,17(11),1129-1144.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Klacid
- Sedlmayr T. i wsp. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1993,53,488-91
- Goldstein L.H., i wsp. The safety of macrolides during lactation. Breastfeed Med. 2009,4(4),197-200.
- Almaramhy H.H., i wsp. The association of prenatal and postnatal macrolide exposure with subsequent development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr. 2019,4,45(1),20.
- Lund M., i wsp. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: Nationwide cohort study. BMJ. 2014,348,g1908.
- Sorensen H.T., i wsp. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. Scand J Infect Dis. 2003,35,104-6.
- Maheshwari N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? Arch Dis Child. 2007,92(3),271-3.
- Abdellatif M., i wsp. Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2019,178(3),301-314.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Sumamed
- Kelsey J.J., i wsp. Presence of azithromycin breast milk concentrations: A case report. Am J Obstet Gynecol. 1994,170,1375-6
- Sutton A.L., i wsp. Perinatal pharmacokinetics of azithromycin for cesarean prophylaxis. Am J Obstet Gynecol. 2015,212,812.e1-6.
- Salman S., i wsp. Pharmacokinetics of transfer of azithromycin into the breast milk of African mothers. Antimicrob Agents Chemother. 2015,60,1592-9.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Dalacin C
- Smith J.A., i wsp. Clindamycin in human breast milk. Can Med Assoc J. 1975,112,806. Letter. PMID: 20312646.
- Steen B., i wsp. Clindamycin passage into human milk. Br J Clin Pharmacol. 1982,13,661-4.
- Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. Biol Res Pregnancy Perinatol. 1984,5,57-60.
- Zhang Y., i wsp. Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women. 1997,32,288-92.
- Mann C.F. Clindamycin and breast-feeding. Pediatrics 1980,66,1030-1. Letter. PMID: 7454470.
- Maier J.T. i wsp. Severe Lactational Mastitis With Complicated Wound Infection Caused by Streptococcus pyogenes. J Hum Lact. 2021,37(1),200-206.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Cipronex

56. Kaguelidou F., i wsp. Ciprofloxacin use in neonates: A systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2011,30,e29-37
57. Giamarellou H., i wsp. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med.* 1989,87(suppl 5A),49S-51S.
58. Gardner D.K., i wsp. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm.* 1992,11,352-4.
59. Van den Oever H.L., i wsp. Ciprofloxacin in preterm neonates: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1998,157(10),843-5
60. Cover D.L. i wsp. Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report. *DICP.* 1990,24(7-8),703-4.
61. Harmon T., i wsp. Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Surg.* 1992,27,744-6.
62. Drobac P.C., i wsp. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis.* 2005,40,1689-92
63. Butler D.C., i wsp. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014,70(3),417.e1-10
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim
65. Forna F., i wsp. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: Implications for resource-limited settings. *AIDS Rev.* 2006,8,24-36.
66. Amir L.H., Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, Revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014,9(5),239-243.
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego Furaginum Adamed
68. Gerk P.M., i wsp. Active transport of nitrofurantoin into human milk. *Pharmacotherapy.* 2001,21(6),669-75
69. Zao J., i wsp. Using nitrofurantoin while breastfeeding a newborn. *Can Fam Physician.* 2014,60,539-40.
70. Amir L.H., i wsp. Breastfeeding--evidence based guidelines for the use of medicines. *Aust Fam Physician.* 2011,40(9),684-90
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metronidazol Aurovitas
72. Geballa-Koukoulou A., i wsp. A porous graphitized carbon LC-ESI/MS method for the quantitation of metronidazole and fluconazole in breast milk and human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2018,1,1084,175-184.
73. Zhang Y., i wsp. Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1997,32(5),288-92.
74. Chin K.G., i wsp. Use of anti-infective agents during lactation: Part 2--Aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, chloramphenicol, clindamycin, and metronidazole. *J Hum Lact.* 2001,17(1),54-65.
75. Van der Woude C.J., i wsp. European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015, 9(2),107-24.
76. Nielsen O.H., i wsp. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014,11(2),116-27.
77. Yarur A., i wsp. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis.* 2013,45(10),787-94.
78. Schulze H., i wsp. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014,40(9):991-1008.
79. Kong Y.L., i wsp. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs.* 2013,73(8),779-87.
80. Rowe H i wsp. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am.* 2013,60(1),275-94.
81. Bar-Oz B., i wsp. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf.* 2003,26(13):925-35.
82. Huang V.W., i wsp. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol.* 2014,7,20(13),3495-506.
83. Damas O.M., i wsp. Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *J Crohns Colitis.* 2015,9(10),928-36.

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

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

dr Magdalena Stolarczyk

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

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 kwietnia 2022 do czerwca 2022 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, in the period from April 2022 to June 2022, published on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/ arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od kwietnia do czerwca 2022 r.

Produkt leczniczy Nasolam zawierający jako substancję czynną midazolam

Produkt leczniczy Nasolam, będący przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu hybrydowego złożonego na podstawie art. 10 ust. 3 Dyrektywy 2001/83/EC (art. 15 ust. 12 ustawy Prawo Farmaceutyczne), zawiera jako substancję czynną midazolam i jest przeznaczony do stosowania donosowego. Zaproponowano wskazanie takie jak dla referencyjnego produktu leczniczego, tj. świadoma sedacja i premedykacja, oraz dodatkowe wskazanie, tj. leczenie przedłużających się, ostrych i konwulsyjnych napadów napadów zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci w wieku od 2 lat, które jest przedmiotem procedury arbitrażowej.

Obecnie w podobnym wskazaniu midazolam jest zatwierdzony w m.in. procedurze scentralizowanej (produkt leczniczy Buccolam, EMEA/H/C/002267). Stosowanie midazolamu, obejmujące zarówno podopoliczkową, jak i donosową drogę podawania w celu zaprzestania długotrwałych napadów, uznaje

się za ugruntowane i włączone do wytycznych dotyczących leczenia padaczki w całej Europie.

Procedura arbitrażowa została wszczęta przez Szwecję i dotyczyła następujących kwestii:

- dalszego uzasadnienia powiązania farmakokinetycznego (PK) między midazolamem podawanym donosowo a danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Buccolam ze względu na różnice w profilach ekspozycji;
- dalszego uzasadnienia wskazania dla osób dorosłych, jako że nie można go oprzeć na porównaniach farmakokinetycznych z postacią podawaną wewnątrzpoliczkowo, ponieważ nie zostało to zatwierdzone w przypadku osób dorosłych z uwzględnieniem wpływu masy ciała;
- uzasadnienia braku konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku;
- uzasadnienia proponowanego dawkowania w związku z koniecznością uzyskania porady medycznej przed podaniem drugiej dawki.

Ponieważ państwa członkowskie nie osiągnęły porozumienia w ramach grupy koordynacyjnej zgodnie z art. 29 dyrektywy 2001/83/WE, sprawa została skierowana do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Komitet CHMP rozważył dane przedstawione przez

wnioskodawcę. Aktualnie dostępne dane, w tym farmakokinetyczne i literaturowe, na temat stosowania midazolamu w leczeniu napadów padaczkowych uznano za dopuszczalne na poparcie skuteczności w zakresie przerwania napadów w odpowiednich ramach czasowych i bezpieczeństwa, zwłaszcza w świetle możliwych zaburzeń oddychania.

Komitet rozważył także zmniejszenie dawki stosowanej w sedacji u pacjentów powyżej 60 roku życia ze względu na wskazanie dotyczące napadów drgawkowych w celu ograniczenia ryzyka zaburzeń oddychania.

Ponadto w świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka zaburzeń oddychania, które może zwiększyć się po podaniu drugiej dawki ze względu na wyższą ekspozycję, przed zwiększeniem drugiej dawki należy skonsultować się z lekarzem, a w przypadku wrażliwych grup pacjentów takich jak małe dzieci, pacjenci z zaburzeniami czynności układu oddechowego i pacjenci w podeszłym wieku, należy podać drugą dawkę wyłącznie w obecności pracownika ochrony zdrowia.

Uznano, że najważniejsze informacje w materiałach edukacyjnych dla opiekunów lub pacjentów służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia depresji oddechowej, są akceptowalne. W opinii Komitetu korzyści ze stosowania leku Nasolam w hamowaniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u pacjentów chorych na padaczkę przewyższają ryzyko w przypadku podawania pierwszej dawki przez rodzica lub opiekuna, a drugiej dawki – dopiero po konsultacji z lekarzem, jednak w przypadku wrażliwych grup pacjentów drugą dawkę należy podać w obecności pracownika medycznego.

Podsumowując, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Nasolam i nazw produktów związanych jest pozytywny, i w związku z tym zaleca się przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ww. produktów leczniczych z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w informacji o produkcie oraz innych uzgodnionych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Komisja Europejska w dniu 1 kwietnia 2022 r. wydała decyzję dotyczącą, w ramach art. 29 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Nasolam i nazw produktów związanych, produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawierających substancję czynną midazolam.

Produkt leczniczy Rubraca zawierający jako substancję czynną rukaparib

Rubraca jest lekiem przeciwnowotworowym przeznaczonym do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodów lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (wskazanie do leczenia podtrzymującego). Lek można również stosować we wskazaniu do monoterapii w leczeniu wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów, pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej lub komórkach somatycznych u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie (wskazanie do 3 3 lub więcej linii terapii). Substancją czynną zawartą w leku Rubraca jest rukaparyb.

22 kwietnia 2022 r. zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się z prośbą do Komitetu CHMP o ocenę wpływu wyników z analizy końcowej badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rukaparybu w porównaniu z chemioterapią w leczeniu raka jajnika we wznowie (badanie CO-338-043 (ARIEL4)) na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rubraca we wskazaniu do „3 3 lub więcej linii terapii”, oraz o wydanie opinii czy przedmiotowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać utrzymane czy zmienione, oraz czy niezbędne będą tymczasowe środki w celu ochrony zdrowia publicznego.

Procedura oceny została rozpoczęta ze względu na wnioski o zmianę typu II leku Rubraca w związku z przedłożeniem wyników wielośrodowego, otwartego badania klinicznego fazy III z randomizacją (badanie CO-338-043 (ARIEL4)). W analizie końcowej tego badania zaobserwowano różnicę w czasie przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) na korzyść rukaparybu, jednak analiza okresowa wskaźnika całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) przeprowadzona przy 51% dojrzałości danych wykazała niekorzystny wynik dla OS.

Komitet CHMP dokonał przeglądu danych udo-

stępnionych Komitetowi z badania CO-338-043 (ARIEL4). CHMP uznało, że szkodliwy wpływ na OS w grupie rukaparybu w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię, obserwowany w analizie okresowej OS, budzi obawy dotyczące stosunku korzyści do ryzyka stosowania rukaparybu we wskazaniu do „3 lub więcej linii terapii”. W związku z tym zalecono tymczasowo środek ostrożności, na czas trwania przeglądu i do czasu uzyskania dojrzałych danych dotyczących OS, którym jest nierozpoczęcie nowego leczenia monoterapią z użyciem rukaparybu u dorosłych pacjentek z wrażliwym na związek platyny pochodzenia nabłonkowego rakiem jajników, rakiem jajowodów, pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującym, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej lub komórkach somatycznych, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie. W związku z powyższym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rubraca pozostaje pozytywny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych.

Powyższa opinia dotyczy wyłącznie środków tymczasowych zaleconych przez CHMP. Te środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik trwającego przeglądu prowadzonego zgodnie z procedurą określoną w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Komisja Europejska w dniu 4 maja 2022 r. wydała decyzję tymczasowo zmieniającą warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi Rubraca.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od kwietnia do czerwca 2022 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

13-C metacetyna
Abemacyklilb
Acytretyna
Adefowir
Akalabrutynilb
Alergeny dla celów leczniczych: Ambrosia Artemisiifolia (302), (do stosowania podjęzykowo, wyłącznie dla produktów rejestrowanych w procedurach DCP)

Alergeny dla celów leczniczych: Dermatophagoides pteronyssinus i Dermatophagoides farinae (do stosowania na śluzówkę jamy ustnej; wyłącznie dla produktów rejestrowanych w procedurach MRP/DCP)
Aliskiren, aliskiren + hydrochlorotiazyd
Alkohol izopropylowy + alkohol propylowy + etylosiarczan mecetroniowy
Amikacyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Amlodypina + peryndopryl
Aniracetam
Autologiczna frakcja komórkowa zawierająca komórki CD34+ transduktowane wektorem retrowirusowym zawierającym ludzką sekwencję cDNA ADA
Azelastyna + flutykazon
Bedakilina
Benralizumab
Benzalkoniowy chlorek + chloroheksydyna
Benzydamina
Bezlotoksumab
Bosentan
Brolucizumab
Bromek aktydyny + fumaran formoterolu dwuwodny
Brymonidyna (z wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)
Bupiwakaina
Bupiwakaina + meloksykam
Buprenorfina (implant)
Buserelina
Ceftaroliny fosamil
Cemiplimab
Cenobamat
Cetyryzyna + pseudoefedryna
Chlorek rubidu-82
Cyklezonid
Cynk
Dakomitynilb
Daptomycyna
Daratumumab
Darunawir + kobicystat + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru
Darwadstrocel
Daryfenacyna
Deferypron
Deksametazon (wskazanie w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego; wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Dekstrometorfan
Denosumab
Diklofenak + omeprazol
Dinutuksymab beta
Dorawiryne
Dorawiryne + lamiwudyna + dizoproksyl tenofowiru
Dostarlimab
Drospirenon

Drospirenon + estetrol
Dulaglutyd
Duwelisyb
Edoksaban
Ekulizumab
Eltrombopag
Emicizumab
Epoetyna alfa
Erytromycyna + tretynoina
Esketamina (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Esketamina (z wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)
Etelkalcetyd
Etynyloestradiol + norgestymat
Filgotynib
Filgrastym
Finasteryd
Floroglucynol, floroglucynol + trimetylofloroglucynol
Flutemetamol
Folitropina alfa
Folitropina alfa + lutropina alfa
Fostamatinib
Fremanezumab
Gadoksetynian sodu
Gadoteridol
Gilterytytib
Giwosyran
Glasdegib
Glikopironium bromek (wskazanie w leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku)
Hydrochlorotiazyd + irbesartan, irbesartan
hydrochlorotiazyd + olmesartan medoksomilu
Hydroksymaślan sodu (do stosowania doustnego)
Hydroksymaślan sodu (do stosowania dożylnego)
Ibalizumab
Ibrutynib
Idarucyzumab
Idebenon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Idekabtagen wikleucel
Iksazomibu
Insulina aspart
Insulina detemir
Iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor
Karbidopa + entakapon + lewodopa
Karmustyna (implant)
Ketokonazol (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Klewidybina
Klindamycyna
Konestat alfa
Kryzanlizumab
Kwas acetylosalicylowy + bisoprolol

Kwas chenodeoksycholowy (wskazanie w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, ksantomatozy; wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Kwas cholowy (wskazanie w leczeniu wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy hydroksysteroidowej lub reduktazy oksosteroidowej)
Kwas gadobenowy
Kwas gadopentetyczny
Kwas gadoterowy (postacie do podania dożylnego i donaczyniowego)
Lacydypina
Larotrektytib
Letermowir
Letrozol
Linaklotyd
Loksapina (proszek do inhalacji, podzielony)
Lopinawir + rytonawir
Lorlatynib
Ludzki czynnik krzepnięcia VIII + ludzki czynnik von Willebranda
Lumazyran
Lusutrombopag
Mekasermina
Mepolizumab
Meropenem
Meropenem + waborbaktam
Metotreksat
Midostauryna
Miglustat
Milrynon
Mogamulizumab
Naloksegol
Netupitant + palonosetron
Nintedanib (wskazanie w chorobach układu oddechowego)
Obiltoksaksymab
Ofatumumab
Olmesartan
Opium
Oseltamiwir
Ozanimod
Padeliporfin
Panitumumab
Parathormon
Pazopanib
Pemigatynib
Pencyklowir
Pilokarpina (postacie podawane do oka)
Piretanid
Pitolisant
Ponesimod
Posakonazol
Potasu cytrynian + potasu wodorowęglan
Prasteron (podanie dopochwowe, globulki dopochwowe)

Prukalopryd
Raltegrawir
Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu
Riocyguat
Rurioktokog alfa pegol
Rylmenidyna
Rylpiwiryna (do wstrzyknięć domięśniowych)
Sebelipaza alfa
Selineksor
Selperkatynib
Selumetynib
Setmelanotyd
Sewelamer
Sofosbuwir + ledipaswir
Solriamfetol
Somapacitan
Styrypentol
Sulfonian polistyrenu
Susoktokog alfa
Szczepionka meningokokowa polisacharydowa grupy C, skoniugowana, adsorbowana
Szczepionka pandemiczna przeciw grypie (H5N1) (cały wirion, inaktywowany, namrażany w hodowli komórkowej)
Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola (MVA-BN-Filo [rekombinowana])
Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola-Zaire [rVSVΔG-ZEBOV-GP, żywa]
Szczepionka przeciw grypie (donosowa, żywa atenuowana)
Szczepionka przeciw grypie pandemicznej [H5N1] [antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem], szczepionka przeciw grypie odzwierzęcej [H5N1] [antygen powierzchniowy, inaktywowana z adiuwantem]
Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (żywa)
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (inaktywowana) i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), (adsorbowana).
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rekombinowane DNA, adsorbowana)
Talazoparyb
Talidomid
Talimogen laherparepwek
Teduglutyd
Teryparatyd
Tiotropium
Tolterodyna
Trabektedyna
Trastuzumab
Trientyntyna
Tuberkulina

Tukatynib
Welmanaza alfa
Westronidaza alfa
Winflunina
Wodorotlenek magnezu
Wolanesorsen
Zydowudyna (azydotymidyna)

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od kwietnia do czerwca 2022 r.

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

Alemtuzumab (EMA/H/C/PSUSA/00010055/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lemtrada** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną alemtuzumab, wskazanego do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) w pewnych grupach pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o autoimmunologicznym zapaleniu mózgu oraz punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt często: autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

Belantamab mafodotin (EMA/H/C/PSUSA/00010869/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Blenrep** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną belantamabu mafodotin, przeznaczonego do stosowania w szpiczaku mnogim u pacjentów dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu usunięcia sformułowania „jednak związek przyczynowy nie został ustalony”, który dotyczy nieinfekcyjnego zapalenia płuc, oraz aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania nieinfekcyjnego zapalenia płuc jako działania niepożądane.

Brynzolamid (EMA/H/C/PSUSA/00000432/202108), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Azopt** zawierającego jako substancję czynną brynzolamid i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną brynzolamid i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są do obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku nadciśnienia ocznego lub jaskry z otwartym kątem przesączania u pacjentów dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżeń i informacji o działaniach niepożądanych jakimi są zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN).

Desloratadyna (EMA/H/C/PSUSA/00000962/202107), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Aerius**, **Azomyr**, **Neoclaritin**, **Desloratadine Teva**, **Dasselta**, **Desloratadine ratiopharm**, zawierających jako substancję czynną desloratadynę i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną desloratadynę i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te są wskazane do stosowania w celu łagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i pokrzywką.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL ce-

lem dodania obniżonego nastroju i suchości oczu jako działania niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Desloratadyna + pseudoefedryna (EMA/H/C/PSUSA/00000963/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aerinaze** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne desloratadynę i pseudoefedrynę, stosowanego w leczeniu objawowym sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z towarzyszącym przekrwieniem błony śluzowej nosa.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania obniżonego nastroju jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Etyloeikozapentaenian (EMA/H/C/PSUSA/00010922/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vazkepa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną etyloeikozapentaenian, wskazanego do zmniejszenia ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych statynami z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem w celu dodania działania niepożądanego: obrzęk gardła.

Izawukonazol (EMA/H/C/PSUSA/00010426/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cresemba** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną izawukonazol, wskazanego w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, mukormykozy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o możliwości reakcji anafilaktycznej i informacji o działaniu niepożądanym o nieznanym częstości występowania: reakcja anafilaktyczna.

Kabazytaksel (EMA/H/C/PSUSA/00000476/202106), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Jevtana**, **Cabazitaxel Accord** zawierającego jako substancję czynną kabazytaksel i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów

leczniczych zawierających jako substancję czynną kabazytaksel i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem są wskazane do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu celu dodania zaburzeń paznokci, krwawień z przewodu pokarmowego, niedrożności porażennej jelit, zapalenia żołądka, zapalenia jelita grubego i perforacji przewodu pokarmowego jako działania niepożądane.

Kabotegrawir (EMA/H/C/PSUSA/00010900/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vocabria** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kabotegrawir, wskazanego w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u pacjentów dorosłych. .

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: nadwrażliwość typu I, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy. Ponadto konieczna jest niewielka modyfikacja ostrzeżenia w punkcie 4.4 ChPL odnośnie reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu inhibitorów integrazy.

Kryzotynib (EMA/H/C/PSUSA/00010042/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **XALKORI** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kryzotynib, wskazanego w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer, ALK-positive NSCLC*), w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-positive NSCLC, w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i ostrzeżenia o nadwrażliwości na światło. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL celem dodania działania niepożądanego: zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Lakozamid (EMA/H/C/PSUSA/00001816/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lacosamide UCB** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lakozamid, wskazanego w monoterapii w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów z padaczką lub w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów z padaczką i napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u pacjentów z uogólnioną padaczką idiopatyczną.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu celu dodania informacji o przenikaniu lakozamidu do mleka matki.

Merkaptopuryna (EMA/H/C/PSUSA/00001988/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Xaluprine** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną merkaptopurynę, stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu celu dodania informacji o działaniu niepożądanym: rumień guzowaty.

3.13. Naltrekson + bupropion (EMA/H/C/PSUSA/00010366/202109)

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

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu celu dodania informacji o możliwości występowania napadów paniki.

Natalizumab (EMA/H/C/PSUSA/00002127/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tysabri** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną natalizumab, wskazanego w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS*) o dużej aktywności w pew-

nych grupach pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji odnośnie ryzyka niedokrwistości u niemowląt, których matki przyjmowały natalizumab w okresie ciąży i konieczności monitorowania stężenia hemoglobiny u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży.

Neratynib (EMA/H/C/PSUSA/00010712/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Nerlynx** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną neratynib, wskazanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania omdleń jako działanie niepożądane z częstotnością występowania określaną jako często.

Niwolumab (EMA/H/C/PSUSA/00010379/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **OPDIVO** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niwolumab, wskazanego do stosowania w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM), raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL), płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN), raka urotelialnego, raka jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC), gruczolakoraka żołądka połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) lub przełyku.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu przeniesienia działań niepożądanych: limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość z SOC Badania diagnostyczne do SOC Zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz przeniesienie działań niepożądanych: hiperglikemia, hi-

poglikemia i zmniejszenie masy ciała z SOC Badania diagnostyczne do Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Ponadto w ulotce pacjent należy dodać informacje o ryzyku cukrzycy kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA) i jej objawach.

Opikapon (EMA/H/C/PSUSA/00010516/202106)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ongentys** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną opikapon, wskazanego w leczeniu wspomagającym terapię produktami złożonymi zawierającymi lewodopę i inhibitory dekarboksylazy DOPA u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona oraz fluktuacjami ruchowymi końca dawki, których nie można opanować stosując te produkty złożone.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nudności jako działanie niepożądane z częstotnością występowania określaną jako często, a także punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o zawartości sodu jako substancji pomocniczej zgodnie z szablonem QRD.

Pegwaliaza (EMA/H/C/PSUSA/00010761/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Palynziq** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pegwaliazę, stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 16 lat z fenyloketonurią.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zawrotów głowy do listy określeń reakcji, ponieważ zawroty głowy mogą być objawem reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Palynziq.

Pembrolizumab (EMA/H/C/PSUSA/00010403/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Keytruda** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną pembrolizumab, stosowanego w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL), raka urotelialnego, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC), raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), raka z MSI-H lub dMMR, raka przełyku, potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple-*

-negative breast cancer, TNBC), raka endometrium (ang. *endometrial carcinoma*, EC), raka szyjki macicy. Zmiana dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA) i odpowiednich objawach, aby upewnić się, że pacjenci są w pełni poinformowani o tym ryzyku.

Perampanel (EMA/H/C/
PSUSA/00009255/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Fycompa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną perampanel, wskazanego w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez napadów wtórnie uogólnionych, pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznym u pacjentów z idiopatyczną uogólnioną padaczką. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego z częstotnością występowania określaną jako niezbyt często: halucynacje.

Rawulizumab (EMA/H/C/
PSUSA/00010787/202106)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ultomiris** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rawulizumab, stosowanego w leczeniu pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH) lub z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS). Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania pokrzywki jako działanie niepożądane z częstotnością występowania określaną jako niezbyt często.

Remimazolam (EMA/H/C/
PSUSA/00010924/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Byfavo** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną remimazolam, wskazanego do stosowania u pacjentów dorosłych w ramach sedacji zabiegowej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego z nieznaną częstotnością występowania: reakcja anafilaktyczna.

Sildenafil (wskazanie w leczeniu nadciśnienia płucnego), EMA/H/C/

PSUSA/00002700/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Revatio** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sildenafil, stosowanego w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o ryzyku zwiększonego niedociśnienia tętniczego w przypadku jednoczesnego stosowania sildenafilu i produktu Entresto (sakubitryl z walsartanem).

Tezakaftor + iwakaftor (EMA/H/C/
PSUSA/00010730/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Symkevi** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancje czynne tezakaftor i iwakaftor, wskazanego w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji o niewydolności wątroby, przeszczepieniu narządu i zgonie pacjentów z mukowiscydozą i zaawansowaną chorobą wątroby, by zwiększyć świadomość na temat możliwości pogorszenia czynności wątroby oraz by możliwe było monitorowanie stanu pacjentów i podejmowanie na czas działań mających zminimalizować ryzyko poważnych następstw.

Tyldrakizumab (EMA/H/C/
PSUSA/00010720/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ilumetri** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tyldrakizumab, wskazanego w leczeniu łuszczycy plackowatej u pacjentów dorosłych. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany sformułowań dotyczących immunogenności.

Upadacytynib (EMA/H/C/
PSUSA/00010823/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **RINVOQ** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną upadacytynib, wskazanego w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, atopowego zapalenia skóry. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: zakażenie układu moczowego.

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 od kwietnia do czerwca 2022 r.

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

Alfentanył (PSUSA/00000082/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną alfentanył, stosowanych jako środek indukujący znieczulenie oraz jako opioidowy lek przeciwbólowy w znieczuleniu ogólnym, a także jako środek wspomagający znieczulenie miejscowe.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji dotychczasowych ostrzeżeń na temat tolerancji opioidów i uzależnienia od nich (nadużywania i uzależnienia). Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji między alfentanyłem a gabapentynoidami (gabapentyną i pregabaliną).

Amlodypina z rozuwastatyną, peryndopryl z amlodypiną i rozuwastatyną
(PSUSA/00010434/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne amlodypinę i rozuwastatynę oraz peryndopryl, amlodypinę i rozuwastatynę, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarze-

nia sercowo-naczyniowego, jako uzupełnienie do poprawy innych czynników ryzyka lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii, mieszanej dyslipidemii lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o niekardiogennym obrzęku płuc po przedawkowaniu amlodypiny.

Benazepryl z hydrochlorotiazylem
(PSUSA/00000314/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne benazepryl i hydrochlorotiazyl, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zaostrożenia łuszczycy jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Deksamfetamina (PSUSA/00000986/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksamfetaminę, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD).

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat możliwości zakłócania wyników badań laboratoryjnych.

Estradiol (z wyjątkiem kremu, balsamu i emulsji do stosowania w obrębie żeńskich narządów płciowych), (PSUSA/00010440/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną estradiol, z wyjątkiem kremu, balsamu i emulsji do stosowania w obrębie żeńskich narządów płciowych, stosowanych w okresie menopauzy w ramach hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.2 i 4.4 ChPL w celu dodania informacji o możliwości przeniesienia estradiolu, stosowanego w postaci aerozolu lub żelu, z powierzchni skóry na dzieci.

Etonogestrel (PSUSA/00001331/202109)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną etonogestrel, stosowanych jako antykoncepcja u kobiet w wieku 18-40 lat.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania reakcji wazowagalnych (takich jak niedociśnienie, zawroty głowy lub omdlenia) jako

działanie niepożądane po wszczepieniu implantu.

Leuprorelina (postacie o przedłużonym uwalnianiu), (PSUSA/00010877/202107)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych o przedłużonym uwalnianiu zawierających jako substancję czynną leuprorelinę, stosowanych w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, mięśniaków macicy, endometriozy, przedwczesnego pokwitania płciowego i zaawansowanego raka piersi.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i ostrzeżenia o działaniu niepożądanym: idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe (rzekomy guz mózgu).

Modafinil (PSUSA/00010242/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną modafinil, stosowanych w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją, z katapleksją lub bez niej. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu aktualizacji obecnych ostrzeżeń dotyczących nadużywania produktu leczniczego oraz stosowania niezgodnego z zalecanym lub użytku niedozwolonego przez prawo, uzupełniając informacje dotyczące pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie.

Nifuroksazyd (PSUSA/00002160/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nifuroksazyd, stosowanych w leczeniu ostrych i przewlekłych biegunek wywołanych zakażeniem bakteryjnym, w tym również biegunek u niemowląt. Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.6, 5.2 i 5.3 ChPL w celu dodania informacji, że nifuroksazyd wykazywał możliwy potencjał mutageny i dlatego nie należy go stosować w czasie ciąży i karmienia piersią oraz nie należy go zalecać kobietom w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczną antykoncepcję.

Okskarbazepina (PSUSA/00002235/202108)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną okskarbazepinę, stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu zmiany sformułowania dotyczącego stoso-

wania okskarbazepiny i karmienia piersią, dodania nowych informacji na temat zaburzeń neurorozwojowych i stosowania okskarbazepiny. Rekomendacja dotyczy także konieczności aktualizacji informacji w Ulotce dla pacjenta odnośnie wad wrodzonych, tak aby odzwierciedlić informacje uwzględnione już w ChPL.

Remifentanyl (PSUSA/00002617/202105)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną remifentanyl, stosowanych jako lek przeciwbólowy do stosowania podczas wprowadzania lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego oraz do leczenia bólu w okresie bezpośrednio po operacji u chorych znajdujących się pod ścisłą opieką medyczną przed zastosowaniem długo działających leków przeciwbólowych, a także w celu zapewnienia znieczulenia i sedacji u osób mechanicznie wentylowanych na OIOM.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.4, 4.5, 4.6 i 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: zespołu odstawienia leku i arytmii z nieznaną częstością występowania, kaszlu z częstością występowania określaną jako częsta, a także ostrzeżeń na temat zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (nadużywanie leków i uzależnienie od leków), zespołu odstawienia, depresji oddechowej w przypadku stosowania w leczeniu bólu porodowego, interakcji z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabaliną) oraz z lekami serotonergicznymi.

Tiagabina (PSUSA/00002942/202106)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną tiagabinę, stosowanych w leczeniu skojarzonym napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddają się leczeniu innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Rekomendacja dotyczy aktualizacji punktów 4.8 i 4.9 ChPL w celu dodania amnezji jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania, a także aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o możliwości wystąpienia dyskinezy po przedawkowaniu.

Wyniki oceny raportu końcowego z nieinterwencyjnego narzuconego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania prowadzonego po wydaniu pozwolenia (PASS), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków

Deksketoprofen + tramadol

(EMA/H/N/PSR/S/0035)

Nieinterwencyjne, narzucone badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzone po wydaniu pozwolenia (PASS) dla produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne deksketoprofen i tramadol (DKP-TRAM) zostało nałożone jako warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu wyjaśnienia wątpliwości w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji wysokiej dawki połączenia deksketoprofenu i tramadolu w populacji ogólnej w zatwierdzonym wskazaniu, również pacjentów u których występuje kilka schorzeń współistniejących i pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Pomimo ograniczeń badania uniemożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków, komitet PRAC zgodził się, że nie wystąpiły żadne nowe istotne obawy dotyczące profilu bezpieczeństwa lub schematu stosowania DKP-TRAM. W związku z tym obowiązek przeprowadzenia badania PASS uznaje się za spełniony, a produkty zawierające jako substancje czynne deksketoprofen i tramadol należy usunąć z listy produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu. Ponieważ w drukach informacyjnych wskazano już, że działania niepożądane można zminimalizować poprzez przyjmowanie najmniejszej liczby dawek przez najkrótszy okres konieczny do skutecznego złagodzenia objawów, a także uwzględniono już ostrzeżenie dotyczące pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów, u których występuje kilka schorzeń współistniejących, nie ma konieczności aktualizacji druków informacyjnych. Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC i uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania ww. produktów leczniczych pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia odpowiednich zmian.

Hydroksyetyloskrobia (HES), roztwory do infuzji (EMA/H/N/PSR/J/0031)

W celu wywiązania się z obowiązku przedłożenia wyników nakazanego nieinterwencyjnego badania PASS zgodnie z art. 107p dyrektywy 2001/83/WE, podmiot odpowiedzialny Fresenius Kabi Deutschland GmbH (także w imieniu firmy B. Braun Melsungen AG) przedłożył EMA wspólne sprawozdanie końcowe z badania PASS dotyczące roztworów Poli(O-2-hydroksyetylo)skrobi (HES, hydroksyetyloskrobi) do infuzji.

Roztwory HES do infuzji są dopuszczone do stosowania w leczeniu hipowolemii w wyniku ostrej utraty krwi wyłącznie w przypadku, gdy stosowanie samych krystaloidów zostanie uznane za niewystarczające. To ograniczone wskazanie do stosowania roztworów HES do infuzji, wcześniej dopuszczonych do stosowania w leczeniu i profilaktyce hipowolemii związanej z różnymi stanami chorobowymi, było częścią zaleceń komitetu PRAC dotyczących działań mających na celu zminimalizowanie ryzyk sformułowanych po dokonaniu przeglądu korzyści i ryzyka stosowania roztworów HES do infuzji w latach 2012 i 2013 w ramach procedur arbitrażowych na mocy art. 31 (EMA/H/A-31/1348) i 107i (EMA/H/A-107i/1376). Przeglądy te przeprowadzono w następstwie opublikowania wyników dużych randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano zwiększone ryzyko śmiertelności u pacjentów z posocznicą i zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek wymagające dializoterapii u pacjentów w stanie krytycznym, którzy otrzymali roztwory HES do infuzji. Zaktualizowano druki informacyjne, tak by uwzględniały one nowe przeciwwskazania i ostrzeżenia. Zalecono także przeprowadzenie dwóch randomizowanych badań klinicznych fazy IY IV (TE-THYS i PHOENICS) ze stosowną grupą kontrolną i klinicznie istotnymi punktami końcowymi w celu zebrania większej ilości dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych, oraz przeprowadzenie europejskiego badania wykorzystania leku (ang. *drug utilisation study*, DUS), aby ocenić skuteczność zalecanych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Komitet PRAC stwierdził, że przestrzeganie działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka narzuconych w procedurach arbitrażowych na mocy art. 107i (EMA/H/A-107i/1376) w 2013 r. i art. 107i (EMA/H/A107i/1457) w 2018 r. ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka roztworów HES do infuzji. Jednak,

na podstawie przeglądu wszystkich przedłożonych danych, uznano, że pomimo szeroko zakrojonych dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka wdrożonych w wyniku procedury wyjaśniającej w 2018 r. nadal nie przestrzega się informacji o produkcie. Roztwory HES do infuzji są wciąż stosowane w grupach pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania, np. u pacjentów w stanach krytycznych, z zaburzeniami czynności nerek lub z posocznicą, a szacowany poziom dalszego stosowania produktu w tych populacjach, w których wykazano poważny uszczerbek na zdrowiu, w tym zwiększone ryzyko śmiertelności, wzbudza istotne obawy dotyczące zdrowia publicznego. Informacje przekazane w ramach tej procedury wskazują, że nieprzestrzeganie zaleceń wynika nie tylko z braku znajomości ograniczeń wśród osób ordynujących, co oznacza, że dodatkowe przekazy, edukacja i inne proponowane działania prawdopodobnie nie będą wystarczająco skuteczne. Komitet PRAC stwierdził, że nie można określić dalszych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka ani takiego ich połączenia, które zapewniłoby bezpieczne stosowanie roztworów HES do infuzji.

Ze względu na powagę zagrożeń bezpieczeństwa oraz fakt, że odsetek pacjentów narażonych na te zagrożenia w przypadku braku skutecznych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka może mieć istotne skutki dla zdrowia publicznego, włącznie z potencjalnym wzrostem śmiertelności, PRAC stwierdził, że ryzyko związane ze stosowaniem roztworów HES przewyższa korzyści. Stosunek korzyści do ryzyka dla roztworów hydroksyetyloskrobi do infuzji nie jest już pozytywny i dlatego też 10 lutego 2022 r. komitet PRAC zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Po zapoznaniu się z rekomendacją komitetu PRAC i informacjami przekazanymi dodatkowo przez pod-

mioty odpowiedzialne, grupa koordynacyjna CMDh, w większości, uznała że uznana, że stosunek korzyści do ryzyka dla roztworów hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji jest niekorzystny i zaleciła zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji. Stanowisko to przekazano Komisji Europejskiej, która 24 maja 2022 r. wydała decyzję o zawieszeniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ww. produktów leczniczych. W drodze wyjątku, biorąc pod uwagę względy zdrowia publicznego na swoim terytorium, państwa członkowskie mogą tymczasowo odroczyć zawieszenie przedmiotowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, z zastrzeżeniem spełnienia pewnych warunków w celu ochrony pacjentów oraz utrzymania i monitorowania wcześniej uzgodnionych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Za przeprowadzenie powyższych czynności odpowiadać powinni państwa członkowskie i posiadać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

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

Streszczenie: W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) od kwietnia 2022 r. do czerwca 2022 r.

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

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) from April 2022 to June 2022.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 7 – 10 marca 22 r.

Alemtuzumab – bielactwo nabyte (EPITT nr 19737)
Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o nowe działanie niepożądane występujące z częstością określaną jako niezbyt często: bielactwo nabyte.

Inhibitory kalcyneuryny do stosowania ogólnoustrojowego (cyklosporyna, takrolimus) i inhibitory ssaczego celu rapamycyny (mTOR) do stosowania ogólnoustrojowego (ewerolimus, syrolimus, temsyrolimus) –

interakcja lekowa z kannabidiolem prowadząca do zwiększenia stężeń w surowicy inhibitorów kalcyneuryny i inhibitorów mTOR oraz zwiększenia ich toksyczności (EPITT nr 19614)
W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.5 (Interakcje

z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL należy dodać odpowiednie informacje, zależnie od substancji czynnej, o ryzyku interakcji z kannabidiolem.

Elasomeran (szczepionka mRNA przeciwko COVID-19 - Spikevax) - zespół przesiąkania włóściczek (EPITT nr 19743)

Zmiana nastąpiła w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL w celu dodania informacji o odnotowanych przypadkach zaostrzeń zespołu przesiąkania włóściczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS) w pierwszych dniach po podaniu szczepionki.

Materiały źródłowe:

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

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 3/2022

Depreskrypcja jako element racjonalizacji farmakoterapii i ograniczania ryzyko wystąpienia niepożądanych działań leków

Deprescription As An Element Of Rationalization Of Pharmacotherapy And Limiting The Risk Of Adverse Drug Effects

dr hab. Jarosław Woroń

Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Poradnia Farmakologii Klinicznej Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

Słowa kluczowe: depreskrypcja, farmakoterapia, niepożądane działania leków, interakcje
Streszczenie

Depreskrypcja to odstawianie niewłaściwych leków stosowanych przez pacjenta w farmakoterapii. Ma ona na celu odstawienie leków dla których aktualnie nie ma wskazań lub w sytuacji gdy stan kliniczny pacjenta zwiększa ryzyko indukowania działań niepożądanych. W pracy przedstawiono praktyczne aspekty depreskrypcji w farmakoterapii oraz opisano wpływ depreskrypcji na racjonalność farmakoterapii oraz zmniejszenie ryzyka jatrogenizacji.

Key words: deprescription, pharmacotherapy, adverse drug reactions, interactions
Abstract

Deprescription is discontinuation of inappropriate medications used by the patient in pharmacotherapy. Its purpose is to discontinue drugs for which there are currently no indications or in a situation where the patient's clinical condition increases the risk of inducing side effects. The paper presents the practical aspects of deprescription in pharmacotherapy and describes the effect of deprescription on the rationality of pharmacotherapy and the reduction of the risk of iatrogenization.

Depreskrypcja to odstawianie niewłaściwych leków stosowanych przez pacjenta w farmakoterapii. Ma ona na celu odstawienie leków dla których aktualnie nie ma wskazań lub w sytuacji gdy stan kliniczny pacjenta zwiększa ryzyko indukowania działań niepożądanych. W praktyce istnieje co najmniej kilka sytuacji, które wymagają przeprowadzenia depreskrypcji stosowanych przez pacjenta leków, zebrano je w tabeli 1 [1,2].

Tabela 1. Sytuacje kliniczne w których wskazane jest depreskrypcja leków

Sytuacja kliniczna wymagająca depreskrypcji	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Niewłaściwy lek	Farmakoterapia, a zatem i wybór leku musi być kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać zarówno cechy rezydualne pacjenta jak i przebieg choroby z powodu której lek został zastosowany

Nieprawidłowe skojarzenie leków	W przypadku wielochorobowości stosowane politerapii nie może indukować ryzyka powikłań polekowych, które często są konsekwencją farmakoterapii źle dobranej. W praktyce należy unikać interakcji, których konsekwencją jest sumowanie działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków
Stan kliniczny pacjenta a stosowana farmakoterapia	Wskazania jak i przeciwwskazania do stosowania leków muszą uwzględniać zarówno przebieg choroby jak i parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne stosowanych leków
Pojawienie się przeciwwskazań do stosowania leku	W przypadku zmiany funkcji narządów klirensowych – (wątroba, nerki), pojawiające się zmiany w zakresie farmakokinetyki leków mogą powodować konieczność odstawienia określonych leków dla którychleków, dla których następuje istotna zmiana w zakresie stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania. Konieczność depreskrypcji może pojawić się także w przypadku ciąży, a także w okresie karmienia piersią
Wystąpienie działań niepożądanych stosowanych leków	W przypadku wystąpienia polekowych działań niepożądanych, gdy obraz kliniczny powikłań pozwala na określenie związku przyczynowo-skutkowego z określonym lekiem stosowanym przez pacjenta depreskrypcja jest najistotniejszym elementem postępowania.

Jak już wspomniano, depreskrypcja ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania farmakoterapii u pacjenta w populacji geriatrycznej. Wynika to wprost z faktu, że w związku z wielochorobowością pacjenci muszą przyjmować polifarmakoterapię, to z kolei zwiększa ryzyko występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami. Szczególną postacią interakcji, która często występuje w tej grupie pacjentów jest sumowanie działań niepożądanych stosowanych leków, co w konsekwencji doprowadza do eskalacji powikłań. Z kolei Choroby choroby polekowe z kolei w populacji geriatrycznej zwiększają ryzyko ujawnienia elementów zespołu kruchości, a to z kolei nasila konsekwencje powikłań polekowych. Oczywiście nie wolno zapomnieć, że odbywa się to w warunkach zmieniającej się farmakokinetyki leków w populacji senioralnej [1,3,4,5]. Najistotniejsze zmiany w farmakokinetyce leków jakieleków, jakie zachodzą u

pacjentów w podeszłym wieku zebrano w tabeli 2.

Tabela 2. Zmiany farmakokinetyki leków u pacjentów w populacji senioralnej

<p>Wzrost pH soku żołądkowego (atroficzne zapalenie błony śluzowej żołądka, stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego • zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego • zmniejszenie powierzchni wchłaniania <p>Zmniejszenie przepływu krwi przez przewód pokarmowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie suchości w jamie ustnej • zmniejszenie masy tkanek • rozrost tkanki tłuszczowej- zwiększenie Vd leków lipofilnych • zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała – zmniejszenie Vd leków hydrofilnych • zmniejszenie objętości wody całkowitej • zmniejszenie stężenia albumin • zwiększenie stężenia kwaśnej alfa1-glikoproteiny • zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca • zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy mięśniowe • zmniejszenie aktywności enzymów metabolizujących leki w wątrobie

Warto przypomnieć, że w praktyce możemy używać kryteriów pomocnych w preskrypcji, które pomagają w prewencji stosowania farmakoterapii źle źle dobranej oraz są niezwykle pomocne do racjonalnej depreskrypcji. Najczęściej stosowane w praktyce zebrano w tabeli 3 [1,4,5,6].

Tabela 3. Kryteria pomocne w racjonalizacji farmakoterapii w populacji geriatrycznej

Narzędzie do optymalizacji farmakoterapii	Aspekty praktyczne
Kryteria Beers'a	Opisuje leki potencjalnieleki potencjalnie niewłaściwe u osób starszych - obejmuje około 30 leków lub ich klas. Zawiera listę potencjalnie niewłaściwe leków, których należy unikać u osób starszych z określonymi schorzeniami. Zawiera leki, które powinno się stosować ze znaczną ostrożnością u osób starszych, dotyczy to także połączeń leków, które mogą prowadzić do klinicznie istotnych interakcji ,a także leki których należy unikać lub których dawkowanie powinno być dopasowane u osób starszych z zaburzeniami czynności nerek

Kryteria Forta	<p>Stanowią system oceny leków pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa. Leki oceniane są zgodnie z profilem ryzyka zastosowania w stosunku do korzyści oraz według ich udowodnionej skuteczności u pacjentów w populacji senioralnej. Leki zostały podzielone na cztery kategorie:</p> <p>Kategoria A: leki o udowodnionej skuteczności; istnieją wyraźne korzyści pod względem stosunku skuteczności do</p> <p>Kategoria B: leki z udowodnioną skutecznością jednak skuteczną, jednak posiadające również ograniczenia dotyczące zakresu ich skuteczności lub bezpieczeństwa</p> <p>Kategoria C: leki o wątpliwej skuteczności terapeutycznej w porównaniu z bezpieczeństwem stosowania u osób w podeszłym wieku. Brak korzyści terapeutycznych lub pojawiające się istotne działania niepożądane.</p> <p>Kategoria D: substancje, których pacjenci w populacji senioralnej powinni unikać/ powini unikać z uwagi na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka ich stosowania.</p>
Lista Priscus	<p>Jest to lista potencjalnie niewłaściwych leków dla pacjentów w wieku senioralnym. Zawiera 83 substancje czynne z 18 kategorii leków z informacjami i zastrzeżeniami co do stosowania poszczególnych leków. Dodatkowo na liście dostępne są alternatywy terapeutyczne oraz zalecenia postępowania w przypadku gdyby podania leku nie udało się uniknąć.</p>
Lista EU (7) PIM	<p>Obejmuje listę potencjalnie niewłaściwych leków dla osób starszych; zawiera 282 substancje czynne wg klasyfikacji ATC, zawiera także przyczynę klasyfikacji jako PIM (potentially inappropriate medications), . na Na liście dostępne są także alternatywy terapeutyczne.</p>

Depreskrypcja jest jednym z istotniejszych elementów redukcji ryzyka występowania działań niepożądanych w farmakoterapii. Z uwagi na najczęściej występujące mechanizmy odpowiedzialne za powikłania polekowe w praktyce w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych możemy korygować ich występowanie poprzez praktyczne zmiany w farmakoterapii stosowanej przez pacjenta [1,3,6,7]. Zebrano je w tabeli 4.

Tabela 4. Możliwości modyfikacji farmakoterapii w przypadku wystąpienia polekowych działań niepożądanych

Możliwe modyfikacje	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Zastosowanie leku o innym profilu farmakodynamicznym	Farmakodynamika leku może wpływać na występowanie działań niepożądanych. Wpływ na różne receptory może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, stąd też znajomość profilu farmakodynamicznego pozwala na skuteczne zarządzanie profilem bezpieczeństwa stosowanych leków
Zastosowanie leku o odmiennym profilu farmakokinetycznym	Profil farmakokinetyczny może mieć wpływ na ryzyko występowania działań niepożądanych. Parametry farmakokinetyczne takie jak Cmax, Tmax, objętość dystrybucji oraz parametry klirensowe są istotnymi czynnikami wpływającymi na profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych leków
Zastosowanie leku o innym profilu działań niepożądanych	W przypadku omawiania profilu działań niepożądanych leków, należy pamiętać o wpływie cech rezydualnych pacjenta na profil działań niepożądanych i interakcjach lek-pacjent, lek-choroba

Omawiając problem depreskrypcji warto przypomnieć o praktycznym narzędziu, którym jest indeks adekwatności leków (MAI – medication appropriateness index), najistotniejsze jego elementy zebrano w tabeli 5 [1,4,6,7].

Tabela 5. Indeks adekwatności leków

<p>Czy występują wskazania do stosowania leku</p> <p>Czy lek jest optymalny w danym wskazaniu w korelacji z cechami pacjenta</p> <p>Czy schemat dawkowania jest optymalny</p> <p>Czy zalecenia dotyczące stosowania leku są poprawne – droga podania, sposób podania, przedział dawkowania, czas stosowania, przyjmowanie leku w stosunku do posiłku</p> <p>Czy w stosowanej farmakoterapii występują istotne klinicznie interakcje z innymi lekami oraz interakcje lek-choroby</p> <p>Czy nie występuje duplikacja stosowanych leków</p>

Depreskrypcja jest racjonalnym postępowaniem w farmakoterapii. Ma ona szczególnie istotne znaczenie, szczególnie u pacjentów przyjmujących polifarmakoterapię, w podeszłym wieku z wielochorobowością, a także wysokim ryzykiem występowania chorób polekowych. Pozwala na racjonalizację stosowanego leczenia farmakologicznego oraz redukuje ryzyko jatrogenizacji.

Piśmiennictwo:

1. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Pillans PI, Mitchell CA. Deciding when to stop: Towards evidencebased deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:1214.
2. GavilánMoral E, VillafainaBarroso A, Jiménezde Gracia L, Gómez Santana Mdel

- C. Polypharmacy in frail elderly patients: Is deprescribing the answer? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47:1627.
3. Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D, McLachlan A. Deprescribing. *Aust Prescr* 2011;34:1825.
 4. Hortal Carmona J, Aguilar Cruz I, Parrilla Ruiz F. A prudent deprescription model. *Med Clin (Barc)* 2015;144:3629.
 5. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:151823.
 6. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:9458.
 7. AlRashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:65764.

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

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

dr hab. Jarosław Woron
UJ CM Kraków

Przegląd działań niepożądanych szczepionek przeciw COVID-19 po półtora roku od dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej

Review Of Adverse Events Of Covid-19 Vaccines One And Half Years After Authorization In The European Union

Dominik Langer, Magdalena Kaczmarek*

* Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: szczepionki przeciw COVID-19, SARS-CoV-2, działania niepożądane, bezpieczeństwo, ocena ryzyka

Streszczenie

W niniejszym artykule przeprowadzono przegląd działań niepożądanych pięciu szczepionek przeciw Covid-19 po półtora roku od dopuszczenia do obrotu pierwszego produktu leczniczego dedykowanego wskazanego w zapobieganiu chorobie COVID-19 wywołanej przez SARS-CoV-2 na terenie Unii Europejskiej (UE). Zaprezentowano dane dotyczące najczęściej występujących reakcji po szczepionkach przeciw Covid-19 na podstawie raportów zgromadzonych w Systemie Analizy Danych EudraVigilance (EVDAS). Omówiono także zmiany w drukach informacyjnych dotyczące nowych zaobserwowanych reakcji poszczepiennych, które są szybko identyfikowane dzięki ścisłemu nadzorowi nad bezpieczeństwem. Dostępne w publikacji informacje wskazują, że wszystkie zatwierdzone w UE szczepionki COVID-19 są bezpieczne, mają akceptowalny krótkoterminowy profil bezpieczeństwa, a korzyści z ich stosowania znacznie przewyższają ryzyko.

Key words: COVID-19 vaccines, SARS-CoV-2, adverse events, safety, risk assessment

Abstract

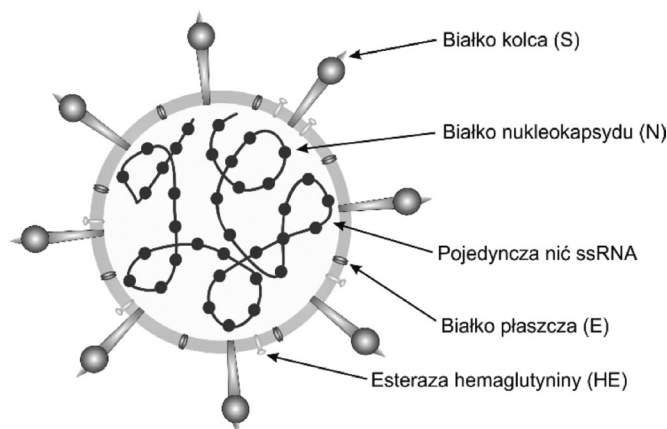
In this article were conducted a review of adverse events of five Covid-19 vaccines one and a half years after authorization first medical product dedicated preventing COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 in the European Union (EU). The data of the most common COVID-19 vaccine reactions based on collected reports in the EudraVigilance data analysis system (EVDAS) were presented. Changes in the product information regarding new observed vaccine adverse events, which are quickly identified thanks to strict safety oversight, has been also discussed. Available in this publication information indicates that all COVID-19 vaccines approved in EU are safe, they have an acceptable short-term safety profile and the benefits to getting of them far out-weigh any risk.

Wprowadzenie

Pojawianie się przypadków zapalenia płuc w Cchińskim mieście Wuhan w grudniu 2019 w wyniku infekcji nieznanym do tej pory koronawirusem, stało się początkiem globalnej epidemii nowej choroby COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*), z którą do dzisiaj zmagają się cały świat [1].

COVID-19 jest chorobą zakaźną górnych dróg oddechowych wywołaną przez SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), który zaliczany jest do rodziny koronawirusów (*Coronaviridae*). Wśród koronawirusów można wyróżnić cztery rodzaje: α , β , γ oraz δ , przy czym tylko dwa pierwsze (α i β) są patogenne dla ssaków. Natomiast pozostałe dwa czyli koronawirusy γ oraz δ stanowią zagrożenie wyłącznie dla ptaków [1, 2].

Dotychczasowe badania wykazały, że SARS-CoV-2 należy do β -koronawirusów i zbudowany jest z materiału genetycznego - jednoniciowego kwasu rybonukleinowego (RNA), nukleokapsydu o symetrii helikalnej symetrii oraz otoczki białkowo-lipidowej w skład której wychodzą białka osłonkowe, błonowe i glikoproteiny S (Rycina 1) [2].



Rycina 1. Budowa SARS-CoV-2

Koronawirus cały czas mutuje, w efekcie powstaje bardzo wiele wariantów. Większość z nich ginie, jednak część potrafi zdominować swoje środowisko. W klasyfikacji WHO pięć wariantów SARS-CoV-2 należy do kategorii VOC (Variants of Concern – warianty wywołujące niepokój) - Alfa, Beta, Gamma, Delta i Omikron.

SARS-CoV-2 rozprzestrzenia się głównie drogą kropelkową, drogą aerozolu oraz poprzez bezpośredni kontakt fizyczny z osobą zakażoną, jej wydzielinami lub pośredni ze skażoną powierzchnią [3].

Po wnikięciu do organizmu wirus namnaża się w komórkach układu oddechowego wywołując stan zapalny objawiający się gorączką, kaszlem, dusznością, bólem mięśni oraz zmęczeniem [4]. Niekiedy obserwowany jest ciężki przebieg zakażenia podczas którego mogą pojawić się dodatkowo biegunka, nudności, wymioty, odkształcenie krwi czy uszkodzenie wątroby, niewydolność nerek, zaburzenia węchu i smaku, wstrząs septyczny czy zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Zakażenie może skończyć się śmiercią, najczęściej w następstwie ciężkiej niewydolności oddechowej spowodowanej ostrą reakcją zapalną [5].

Na podstawie danych aktualizowanych przez Uniwersytet Johnsa Hopkinsa z 12 sierpnia 2022 wyliczona śmiertelność (CFR – *case fatality rate*, czyli odsetek liczby zgonów na zarejestrowane zarejestrowanych przypadkach zachorowania) znajduje się na poziomie 1,09% [6]. Natomiast śmiertelność w Polsce według powyższych danych wynosi 1,91% [7].

Dodatkowo wśród ozdowieńców zaczęto obserwować przewlekłe konsekwencje zdrowotne zakażenia określane mianem „zespołu po-COVID-19”, do których zaliczane są takie objawy jak: uszkodzenie wątroby, udar mózgu, zapalenie opon mózgowo-

-rdzeniowych i mózgu, zespół Guillaina-Barrégo oraz depresję [8].

Uwzględniając poważny problem zdrowotny, społeczny, ale także ekonomiczny wynikający z występowania zespołu po-COVID-19 u coraz liczniejszej grupy pacjentów, jak również brak skutecznych leków przeciw SARS-CoV-2, konieczne stało się opracowanie skutecznych metod ograniczających ryzyko samego zakażenia.

Rola szczepień w profilaktyce chorób zakaźnych jest znana i dobrze udokumentowana od wielu lat [9, 10]. Dlatego gdy tylko zidentyfikowano SARS-CoV-2 wiele firm farmaceutycznych rozpoczęło prace nad otrzymaniem, a następnie wprowadzeniem do obrotu skutecznych, a zarazem bezpiecznych szczepionek przeciw COVID-19. Rezultatem wspólnego wysiłku świata nauki i biznesu było pojawienie się na rynku pierwszej szczepionki przeciw COVID-19 (Szczepionka mRNA o nazwie Comirnaty (BNT162b2) firm Pfizer/BioNTech) zaledwie po około dziewięciu miesiącach od zidentyfikowania patogenu. Inne powszechnie stosowane szczepionki przeciw COVID-19 firm Moderna, AstraZeneca oraz Janssen zostały dopuszczone do obrotu w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) oraz Unii Europejskiej (UE) kilka miesięcy później niż produkt leczniczy Comirnaty [11].

Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie działań niepożądanych pięciu szczepionek przeciw COVID-19 obserwowanych po upływie półtora roku od wprowadzenia do obrotu pierwszego produktu leczniczego dedykowanego uodparnianiu przeciw Covid-19.

Szczepionki przeciw COVID-19 dopuszczone do obrotu na terenie UE

Obecnie w krajach członkowskich UE dopuszczonych do obrotu jest sześć szczepionek wskazanych do czynnego uodparniania osób dorosłych, w tym dwie z nich dedykowane również dla dzieci i nastolatków w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2. Ze względu na krótki okres stosowania szczepionki inaktywowanej firmy Valneva z adiuwantem CpG1018 na terenie UE oraz fakt, że aktualnie jest ona niedostępna w Polsce, dane na jej temat zostały pominięte w tym opracowaniu. Wszystkie szczepionki to zaawansowane technologicznie produkty lecznicze. Wśród nich można wyróżnić dwie szczepionki przygotowane na bazie mRNA, dwie w oparciu o wektory adenowiru-

Tabela 1. Szczepionki przeciw COVID-19 dopuszczone do obrotu w UE

Nazwa handlowa szczepionki/ Producent	Rodzaj szczepionki	Data pierwszej rejestracji w EU [#]	Aktualne grupy wiekowe według wskazań	Skuteczność w zapobieganiu zakażeniu [*]
Comirnaty/Pfizer i BioNTech	mRNA	21.12.2020	dzieci (5 - 11 lat), nastolatki (12-17 lat), dorośli >18 lat	94,5 %
Spikevax/Moderna	mRNA	06.01.2021	dzieci (5 - 11 lat), nastolatki (12-17 lat), dorośli >18 lat	94,5 %
Vaxzevria/ AstraZeneca	Wektorowa (adenowirus)	29.01.2021	dorośli >18 lat	59,8%
Jcovden/Janssen	Wektorowa (adenowirus)	11.03.2021	dorośli >18 lat	74.8%
Nuvaxovid/Novavax	Białkowa	20.12.2021	dorośli >18 lat	90,4%

na podstawie [12 – 16], * w zapobieganiu zachorowaniu na objawową postać choroby COVID-19 wywołanej wariantem B.1.617 tzw. Delta (ocena \geq 2 miesiącach po podaniu 2. dawek Comirnaty lub Spikevax), (ocena \geq 1 miesiącu po podaniu 1 dawki Jcovden) [17], (ocena po \geq 2 tygodniach dla szczepionki Vaxzevria) [18].

sowe oraz jedną otrzymaną jako szczepionka białkowa podjednostkowa. Szczegółowe dane dotyczące wymienionych szczepionek zostały przedstawione w Tabeli nr 1.

Skuteczność w zapobieganiu zakażeniom wariantem delta SARS-CoV-2 przez poszczególne szczepionki jest zróżnicowana i waha się w zakresie od około 60% dla produktu leczniczego Vaxzevria do +/- 95% dla szczepionek Comirnaty i Spikevax [12-18]. Pomimo różnic w skuteczności wymienionych preparatów aktualne dane literaturowe jednoznacznie pokazują znaczący wpływ szczepień ochronnych przeciwko SARS-CoV-2 w ograniczaniu zgonów wywołanych COVID-19. Według badań przeprowadzonych w oparciu o modele predykcyjne określające wpływ szczepień na śmiertelność wywołaną COVID-19, stwierdzono, że powszechne wprowadzenie szczepień ochronnych przyczyniło się do uratowania życia ponad 19,8 miliona osób w pierwszym roku od wprowadzenia ich do obrotu (na terenie 185 krajów na całym świecie) [19].

Poza skutecznością fundamentalnym wymogiem stawianym produktom leczniczym przeciw COVID-19 jest ich bezpieczeństwo.

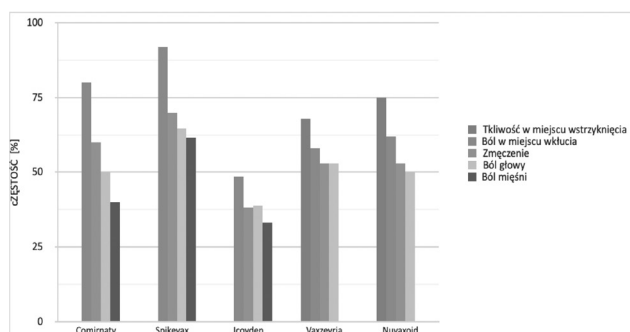
Po wprowadzeniu ich do obrotu zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo szczepionek podlegały ścisłemu monitorowaniu w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez firmy farmaceutyczne jak również przez odpowiednie instytucje krajowe oraz międzynarodowe. Zgodnie z zapisami Prawa Farmaceutycznego, w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zbierane i oceniane są zgłoszenia pojedynczych przypadków działań niepożądanych pochodzących od osób wykonujących zawód medyczny oraz od pacjentów. Za działanie niepożądane leku (NDL) w rozu-

mieniu Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE z dnia 1 listopada 2001 uznaje się każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego.

Co ważne w kontekście dła monitorowania NDŁ w powyższych przepisach dodano także definicję nieoczekiwane działanie niepożądane, które oznacza, że istnieje co najmniej rozsądna możliwość związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym, a niepożądanym działaniem, stanowiące wystarczającą przyczynę jego zgłoszenia [20]. W Polsce NDŁ określa określa ustawa Prawo Farmaceutyczne. Definicja NDŁ na mocy prawa europejskiego pozostaje spójna ze swoim odpowiednikiem z Dyrektywy 2001/83/WE Wśród działań niepożądanych można wyróżnić ciężkie niepożądane działanie leku (ciężkie NDŁ) z uwagi na spełnienie określonych kryteriów ciężkości. Ciężkie NDŁ to działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszkodzenie zdrowia lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu [21].

Warto podkreślić, że profil bezpieczeństwa omawianych szczepionek został ustalony na etapie zrandomizowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, podczas których określono częstość występowania poszczególnych skutków ubocznych. Dane szczegółowe odzwierciedlające rozkład tabelaryczny działań niepożądanych skategoryzowanych według układów i narządów zgodnie ze słownikiem terminów medycznych MedDRA zawarty jest w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) oraz w ulotkach dla pacjenta. Zgodnie z danymi podanymi w ChPL najczęstszymi

działaniami niepożądanymi omawianych w niniejszym artykule szczepionek były: ból w miejscu wkłucia, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni lub tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (patrz wstrzyknięcia (patrz Rycina 2). Częstości dla poszczególnych działań niepożądanych podano w [%]. Działania niepożądane rejestrowano u uczestników w wieku 16 lat i starszych po podaniu I dawki szczepionek.



Rycina 2. Najczęstsze działania niepożądane szczepionek przeciw COVID-19 uzyskane na podstawie badań klinicznych (na podstawie CHPL poszczególnych produktów leczniczych)

Niestety dokładne scharakteryzowanie wszystkich działań niepożądanych wynikających ze stosowania danego leku na etapie badań klinicznych jest często trudne do przeprowadzenia. Wynika to z przyjęcia podczas powyższych testów założeń modelowych redukujących rzeczywiste warunki z jakimiwarunki, z jakimi konfrontuje się produkt leczniczy po wprowadzeniu do obrotu. Takimi założeniami mogą być między innymi: homogeniczna pod względem historii medycznej grupa uczestników czy zbyt krótki czas trwania obserwacji uczestników badań klinicznych uniemożliwiający wystąpienie długofalowych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem nowych substancji aktywnych. Z uwagi na powyższe ograniczenia podmioty odpowiedzialne po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych są prawnie zobligowane do kontynuowania monitoringu ich profilu bezpieczeństwa w ramach IV fazy badań klinicznych czyli tzw. badań post-marketingowych [22]. Poza podmiotami odpowiedzialnymi własny system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzi także Unia Europejska (UE).

Monitoring bezpieczeństwa produktów leczniczych w Unii Europejskiej w kontekście szczepionek przeciw COVID-19

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w UE szczepionek przeciw COVID-19 realizowany jest przez krajowe organy regulacji leków (Agencje rejestracyjne) w państwach członkowskich, Komisję Europejską oraz Europejską Agencję Leków (EMA – European Medicines Agency).

Kluczową rolę w powyższym systemie pełni EMA, która odpowiada za koordynację systemu, dostarczanie informacji na temat bezpiecznego i skutecznego stosowania leków oraz za zarządzanie i administrowanie bazą Eudravigilance (EV). Do szczególnie istotnych zadań Agencji należy wykrywanie sygnałów leków zarejestrowanych w procedurze centralnej. Funkcja ta realizowana jest za pośrednictwem Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

Analogiczne zadania pełnią krajowe Agencje rejestracyjne, które zobligowane są do wykrywania sygnałów dla leków rejestrowanych w procedurze narodowej oraz w procedurach europejskich tj. wzajemnego uznania oraz zdecentralizowanej. Co ważne detekcję sygnałów niezależnie od instytucji Europejskich czy Krajowych prowadzą także podmioty odpowiedzialne, do czego są zobligowane z mocy prawa [23].

Poza standardowym nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w oparciu o dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 1 listopada 2001 w UE obowiązują regulacje dotyczące dodatkowego monitorowania produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną dopuszczoną do obrotu w UE po 1 stycznia 2011 jak również leków biologicznych, na temat których istnieje niewiele informacji z okresu po wprowadzeniu do obrotu [24]. Wszystkie omawiane w niniejszej pracy szczepionki przeciw COVID-19 są lekami biologicznymi, które z uwagi na zaawansowaną technologię kwalifikują się do kategorii leków dodatkowo monitorowanych. Wiąże się to z dodaniem ich do europejskiej listy leków objętych powyższą kategorią. Ponadto druki informacyjne dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych (ulotka oraz ChPL) są sygnowane symbolem czarnego odwróconego trójkąta.

Dodatkowo Ponadto EMA w 2020 r., ze względu na prognozowaną dużą liczbą osób mających przyjąć innowacyjne produkty lecznicze, zmobilizowała dodatkowe zasoby, aby usprawnić działania mające na

celu monitorowanie bezpieczeństwa szczepionek przeciw COVID-19. W efekcie podjętych działań Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków (PRAC EMA) organizował cykliczne spotkania (początkowo co miesiąc, a następnie co 2 miesiące), podczas których analizował dane bezpieczeństwa ze wszystkich dostępnych źródeł (w tym raporty pojedynczych przypadków działań niepożądanych z całego świata, dane z badań, dane literaturowe, a nawet dane z mediów społecznościowych). Rezultatem powyższych spotkań były okresowe raporty bezpieczeństwa publikowane systematycznie na stronie EMA przez cały okres stosowania szczepionek.

Analiza zgłoszeń podejrzanych pojedynczych działań niepożądanych po szczepionkach przeciw COVID-19

Dane z UE

Według danych dostępnych na stronie EMA, do dnia 26 czerwca 2022 roku na terenie UE podano łącznie 892 616 000 dawek szczepionek przeciw COVID-19. Na przestrzeni tego czasu dla wszystkich pięciu produktów leczniczych zareportowano w EV łącznie 1 432 214 zgłoszeń skutków ubocznych [25]. Większość, ponad 75% (1 075 222), stanowiły raporty zgłoszeń nieciężkich działań niepożądanych. Liczba ciężkich powikłań po szczepionkach wynosiła 356 992, co stanowi 24% wszystkich raportów oraz 0,04% wszystkich podanych dawek szczepionek. Wśród zgłoszeń ciężkich można wyróżnić łącznie 10 180 zgonów, co stanowi poniżej 1% wszystkich zgłoszeń (dokładnie 0,71%). Szczegółowe dane są zamieszczone w Tabeli nr 2.

Dane z Polski

Przez półtora roku trwania Narodowego Programu Szczepień (do dnia 11 sierpnia) podano

55 530 851 dawek szczepionek przeciw COVID-19 na terenie Polski. W tym czasie do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) zgłoszono łącznie 32 333 zgłoszeń skutków ubocznych (dla wszystkich pięciu dopuszczonych do obrotu w EU szczepionek przeciw COVID-19), z czego 18 611 za pośrednictwem stacji sanitarno-epidemiologicznych, a 13 722 bezpośrednio do URPL. Wśród tych zgłoszeń zareportowano 238 zgonów, co stanowi 0,86% wszystkich zgłoszeń oraz 0,0005 % wszystkich podanych dawek szczepionek przeciw COVID-19 w Polsce (patrz Tabela nr 3).

Co istotne, w raporcie ekspertów NIZP PZH-PIB z badania obserwacyjnego wykazano, że w 2021 roku ryzyko zgonu ogółem z różnych przyczyn w populacji osób niezaszczepionych było 3 razy większe w stosunku do zaszczepionych.

Ryzyko zgonu z powodu COVID-19 w populacji osób niezaszczepionych było 10 razy większe w stosunku do zaszczepionych [26].

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane wg raportów z UE

Na podstawie analizy danych uzyskanych z bazy EV wyróżniono najczęściej zgłaszane działania niepożądane. Wobec bardzo dużej liczby wyszukanych rekordów dla celów poglądowych w niniejszej pracy zaprezentowano tylko sześć najczęściej raportowanych NDŁ po podaniu wybranych szczepionek przeciw COVID-19.

- Najliczniejszą grupę dla wszystkich uwzględnionych w wyszukiwaniu produktów leczniczych stanowiły bóle głowy.
- Na drugim miejscu dla szczepionek mRNA oraz białkowej Nuvaxoid występowało zmęczenie. Natomiast dla Vaxzevrii i Jcovden zanotowano gorączkę.
- Trzecia i czwarta pozycja zmienia się w zależności

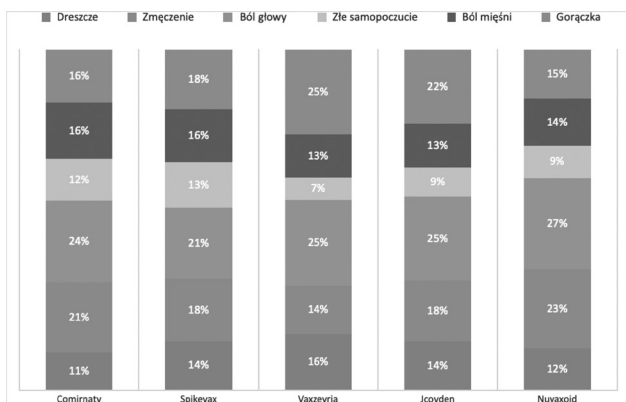
Tabela 2. Liczba podanych dawek szczepionek przeciw COVID-19 oraz liczba zgłoszonych pojedynczych przypadków działań niepożądanych na terenie UE na dzień 26.06.2022. Na podstawie danych z bazy EudraVigilance

Liczba podanych dawek	Liczba Raportów	Liczba Raportów ciężkich	Liczba Raportów nieciężkich	Liczba zgonów
892 616 000	1 432 214	356 992	1 075 222	10 180

Tabela 3. Zgłoszenia otrzymane przez URPL. Dane na dzień 11/08/2022.

Liczba podanych dawek	Liczba Raportów	Liczba NOP – stacje sanitarno-epidemiologiczne	Liczba zgłoszeń bezpośrednio do Urzędu	Liczba zareportowanych zgonów
55 530 851	32 333	18 611	13 722	238

- ści od szczepionki i obejmowała takie objawy jak ból mięśni, gorączka, dreszcze czy zmęczenie.
- Na piątym miejscu dla Comirnaty raportowano złe samopoczucie, dla Spikevax i Nuvaxoid dreszcze, a Vaxzevrii i Jcovden ból mięśni.
 - Szóste miejsce w odniesieniu do Comirnaty zajęły dreszcze. Z kolei złe samopoczucie znalazło się na końcu zestawienia dla Spikevax, Vaxzevria, Jcovden i Nuvaxoid (patrz Rycina 3).



Rycina 3. Liczba najczęściej raportowanych działań niepożądanych dla szczepionek przeciw COVID-19 w bazie EV. Dane uzyskane w okresie 20/12/2020 – 26/06/2022

Z uwagi na łagodny przebieg, krótkotrwały czas utrzymywania się objawów oraz brak spełniania powszechnie przyjętych kryteriów ciężkości (zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność lub przedłużenie hospitalizacji, powodowanie uszkodzenie płodu lub wady wrodzonej czy innych istotnie medycznie czynników) zgłoszenia powyższych objawów są przeważającej większości klasyfikowane jako nieciężkie NDŁ.

Monitorowanie wszystkich NDŁ (spodziewanych, niespodziewanych ciężkich lub nieciężkich) szczepionek przeciw COVID-19 jako produktów leczniczych zarejestrowanych zgodnie z procedurą centralną prowadzone jest przez podmioty odpowiedzialne oraz PRAC w oparciu o identyfikację sygnałów. *Sygnały są to nowe istotne informacje na temat ryzyka lub zmiany już poznanego ryzyka mogące wpłynąć na dodanie nowego działania niepożądanego lub zmianę kategorii częstości występowania już poznanego objawu.* Po merytorycznej ocenie wykrytego sygnału, w oparciu o zgromadzone dowody naukowe, PRAC wydaje rekomendacje o dodaniu nowego objawu, czy zmianie kategorii częstości dla poznanego działania niepożądanego w drukach informacyjnych lub stwierdza brak przesłanek do zmiany tych dokumentów. Rezultatem rekomendacji PRAC jest odpowiednio: aktualizacja przez podmiot

odpowiedzialny obecnych druków informacyjnych leku o wyżej wymienione informacje lub brak zmian w wyżej wymienionych formularzach.

Nawiązując do wcześniejszych informacji o wzmożonym nadzorze nad bezpieczeństwem szczepionek przeciw COVID-19 prowadzonym przez PRAC warto nadmienić, że ukazujące się periodycznie (od momentu dopuszczenia szczepień do obrotu średnio co miesiąc, w wybranych przypadkach nawet dwa razy w miesiącu) raporty bezpieczeństwa publikowane są w wolnym dostępie na stronie EMA [25]. Od stycznia 2021 do końca czerwca 2022 ukazało się 18 raportów bezpieczeństwa dotyczących szczepionki Comirnaty, 17 odpowiednio o produktach leczniczych Spikevax i Vaxzevria oraz 16 związanych z Jcovden i 6 dotyczących Nuvaxoid. Przez okres półtora roku trwania pandemii COVID-19 w oparciu o merytoryczne oceny wykrytych sygnałów PRAC w powyższych raportach bezpieczeństwa wydał szereg rekomendacji dla podmiotów odpowiedzialnych w kwestii uzupełnienia druków informacyjnych szczepionek ochronnych przed SARS-CoV-2 o nowe działania niepożądane, aktualizację kategorii częstości występowania spodziewanych NDŁ czy o dodanie informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania szczepionek.

Zmiany w drukach informacyjnych będące wynikiem prowadzonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Wtrakcie monitorowania bezpieczeństwa szczepionek przeciw COVID-19 wykryto szereg działań niepożądanych, które po potwierdzeniu związku pomiędzy danym produktem leczniczym, a konkretnym objawem stanowiły podstawę do aktualizacji druków informacyjnych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie danego produktu leczniczego do obrotu. Ze względu na szeroki zakres zgłaszanych działań niepożądanych w niniejszej pracy zostały przywołane istotniejsze z punktu widzenia bezpieczeństwa skutki uboczne szczepionek przeciw COVID-19. Szczepionki Vaxzevria i Jcovden, w których wykorzystano podobną technologię w większości mają takie same aktualizacje informacji o bezpieczeństwie. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku szczepionek Comirnaty Comirnaty i Spikevax. W związku z tym poniższe dane przedstawiono biorąc pod uwagę narząd/układ narządów, którego wymieniona re-

akcja dotyczy, jednocześnie uwzględniając podział szczepionek pod względem zastosowanej technologii. Ostatni podpunkt odnosi się do bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciw Covid-19 w ciąży oraz w czasie karmienia piersi

Zmiany w drukach informacyjnych związane z układem sercowo-naczyniowym

a) Dotyczące szczepionek wektorowych

W marcu 2021 PRAC wykrył sygnał bezpieczeństwa powiązany z występowaniem zakrzepicy z małopłytkowością (ang. *thrombosis with thrombocytopenia syndrome*, TTS) po szczepionce Vaxzevria. Efektem zidentyfikowania sygnału było dodanie do druków informacyjnych produktu leczniczego notatki o objawach mogących wskazywać na wystąpienie TTS oraz informacji o bardzo rzadkich przypadkach TTS występujących z częstością (<1/10.000) po podaniu niniejszej szczepionki [27].

W następnym miesiącu tego samego roku wykryto analogiczny sygnał dla COVID-19 Vaccine Janssen [28]. W związku z powyższym PRAC zarekomendował podmiotowi odpowiedzialnemu uzupełnienie listy możliwych działań niepożądanych produktu leczniczego COVID-19 Vaccine Janssen o zakrzepicę z małopłytkowością [29]. Inne zamiany w drukach informacyjnych szczepionek Vaxzevria i/lub COVID-19 Vaccine Janssen pojawiające się w późniejszym czasie dotyczyły między innymi:

- Zakrzepicy zatok żylnych mózgu bez małopłytkowości [30]
- Żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [31]
- Zespołu przesiąkania włóścinek [32,33]
- Zapalenia małych naczyń krwionośnych w skórze [34]
- Małopłytkowości immunologicznej [35,36]

b) Dotyczące szczepionek mRNA

W maju 2021 pojawiły się pierwsze doniesienia na temat zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia stanowiące podejrzenie ciężkiego działania niepożądanego, które zostało zidentyfikowane po szczepionkach Comirnaty i Spikevax [37,38]. W lipcu tego samego roku PRAC potwierdził, korelację pomiędzy raportowanymi przypadkami zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia, a podawanymi szczepionkami mRNA, rekomendując podmiotom odpowiedzialnym aktualizację druków informacyjnych o stosowne informacje i ostrzeżenia [39,40]. Dodatkowo w grudniu 2021 w oparciu o zakoń-

zoną analizę dokumentacji medycznej PRAC wydał rekomendację o ponownej aktualizacji druków informacyjnych obu szczepionek, określając kryterium częstości występowania zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia po podaniu Comirnaty oraz Spikevax jako bardzo rzadkie (<1/10.000) [41,42]. Inne zmiany w drukach informacyjnych szczepionek mRNA związane z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego to:

- w przypadku Spikevax w marcu 2022 PRAC zalecił uaktualnienie informacji o produkcie poprzez dodanie ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zaostżenia zespołu przesiąkania włóścinek po podaniu tej szczepionki u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło to niezwykle rzadkie schorzenie [43].

c) Dotyczące szczepionki białkowej

W czerwcu 2022 PRAC rozpoczęła ocenę, czy zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia może stanowić działanie niepożądane produktu leczniczego Nuva-xoid [44]. Zgodnie z raportem bezpieczeństwa udostępnionym w dniu 3 sierpnia 2022 na stronie EMA zalecono dodanie tej reakcji do listy działań niepożądanych Nuva-xoid z częstością: nieznana [45].

Zmiany w drukach informacyjnych związane z zaburzeniami układu nerwowego oraz ucha i błędnika

a) Dotyczące szczepionek wektorowych

Pojawiające się w drugim kwartale 2021 sygnały łączące podawanie szczepionki wektorowej (Vaxzevria) z bardzo rzadkim (<1/10.000) występowaniem przypadków zespołu zespołu Guillaina i Barré'go (*Guillain-Barré syndrome* – GBS) zainicjowały PRAC do przeprowadzenia merytorycznej analizy dostępnej wówczas dokumentacji medycznej w celu wyjaśnienia zgłaszanych wątpliwości [46]. W wyniku zrealizowanej oceny zostały przygotowane komunikaty bezpieczeństwa, w których PRAC zobligował firmę AstraZeneca, a w kolejnych miesiącach także firmę Janssen do aktualizacji druków informacyjnych o stosowne informacje, ostrzeżenia oraz uzupełnianie danych o częstości występowania nowego działania niepożądanego [47,48].

Poza Zespołem Guillaina i Barré'go druki informacyjne szczepionek wektorowych uzupełniono także o inne działanie niepożądane związane z układem nerwowym oraz uchem i błędnikiem:

- parestezje i/lub niedoczulica [49,50];

- poprzeczne zapalenie rdzenia [31,51];
- szumy uszne [45,50].

b) Dotyczące szczepionek mRNA

Zróznicowanie nowych pojedynczych przypadków działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym po dopuszczeniu do obrotu szczepionek mRNA jest znacznie mniejsze w porównaniu do działań ubocznych szczepionek wektorowych. Powyższa tendencja znajduje odzwierciedlenie także w przypadku objawów ze strony układu nerwowego.

Dotychczas dla szczepionek Spikevax oraz Comirnaty zidentyfikowano jedynie parestezje i/lub niedoczulice jako nowe działania niepożądane stanowiące uzupełnienie druków informacyjnych [51,52].

c) Dotyczące szczepionki białkowej

Szczepionka białkowa Nuvaxoid jest najpóźniej dopuszczonym produktem leczniczym przeciw COVID-19 analizowanym w niniejszej pracy. Dane medyczne dotyczące działań niepożądanych produktu leczniczego Nuvaxoid są zbierane i na bieżąco analizowane.

PRAC na podstawie zebranych danych w dniu 3 sierpnia 2022 zarekomendował aktualizację druków informacyjnych o parestezje i/lub niedoczulice jako nowe działanie niepożądane [45].

Zmiany w drukach informacyjnych związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej

a) Dotyczące szczepionek mRNA

W ciągu półtora roku od wprowadzenia do obrotu szczepionek mRNA dotychczas zaktualizowano druki informacyjne produktów leczniczych Comirnaty i/lub Spikevax o następujące nowe działania niepożądane związane z reakcją skórą/tkanki podskórnej:

- rumień wielopostaciowy [52,53];
- opóźniona reakcja w miejscu wstrzyknięcia [38,54].

Zmiany w drukach informacyjnych związane z ciężą i karmieniem piersią

W oparciu o analizę dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionek w trakcie ciąży przeprowadzoną przez grupę zadaniową EMA ds. pandemii COVID-19 oraz zalecenia PRAC ze stycznia 2022 roku zaktualizowano informację o produktach leczniczych Comirnaty i Spikevax o

możliwość stosowania szczepionek mRNA w trakcie ciąży oraz w trakcie karmienia piersią [51].

Podsumowanie i wnioski

Szczepionki przeciw Covid-19 są lekami biologicznymi, które kwalifikują się do kategorii leków dodatkowo monitorowanych, poza standardowym nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ponadto, ze względu na wyjątkowo dużą liczbą osób przyjmujących innowacyjne produkty lecznicze, zostały zmobilizowane dodatkowe zasoby, aby usprawnić aktywność związaną z monitorowaniem ich bezpieczeństwa. Rezultatem powyższych działań jest ścisły nadzór, dzięki któremu, po wprowadzeniu do obrotu, wykrywane są nowe działania niepożądane, na bieżąco są wprowadzane zmiany w drukach informacyjnych i oceniane jest bezpieczeństwo szczepionek przeciw Covid-19.

Ciężkie działania niepożądane, szczególnie te, które mają poważne konsekwencje zdrowotne zdarzają się rzadko lub bardzo rzadko.

Szczepionki przeciw Covid-19 wprowadzone do obrotu na terenie UE są produktami bezpiecznymi, ściśle nadzorowanymi, a sumaryczne korzyści z ich stosowania znacznie przewyższają związane z nimi ryzyko.

Piśmiennictwo:

1. Pawlik L, Śpiołek E, Fichna J, Tarasiuk A. Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia. *Postępy biochem* 2020; 66:83-90.
2. Nowakowska E, Michalak SS. Covid-19 - choroba wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 globalnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. *Postępy Mikrobiologii* 2020; 59:227-236.
3. Wróblewska M. Epidemiologia zakażenia SARS-CoV-2. W: Hryniewicz W., Dubiel G. [red]. Profilaktyka zakażeń powodowanych przez SARS-CoV-2 w zakładach opieki zdrowotnej. Wyd. 1. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2020, ss.11-17.
4. Chen N, Zhang L, Dong X, i wsp. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-513.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, i wsp. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1708-1720.
6. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Data dostępu: 2022-08-12.
7. Mortality Risk of COVID-19. W: Our World in Data. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>. Data dostępu: 2022-08-12. Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz typu hiperłącze.
8. Jaroszewicz J., Gąsior M. [red]. Kompleksowa opieka nad chorym z zespołem Post-COVID-19 (PC19) Opinie Ekspertów. I-Medica, Warszawa 2020, ss. 7-68.
9. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 1985; 318:323-329.
10. Arvin AM, Greenberg HB. New viral vaccines. *Virology* 2006; 344:240-249.
11. Krzystyniak LK. Krótka historia szczepionek mRNA. *Almanach* 2020; 15:60-72.
12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#authorisation-details-section>. Data dostępu: 23.08.22
13. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax#authorisation-details-section>. Data dostępu: 23.08.22
14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca#authorisation-details-section>. Data dostępu: 23.08.22
15. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previ>

- ously-covid-19-vaccine-janssen#authorisation-details-section. Data dostępu: 23.08.22
16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid#authorisation-details-section>. Data dostępu: 23.08.22
 17. Lin D-Y, Gu Y, Wheeler B, i wsp. Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *N Engl J Med* 2022; 386:933-941.
 18. Bernal JL, Andrews N, Gower C, i wsp. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385:585-594.
 19. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22:1293-1302.
 20. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE z dnia 1 listopada 2001 r. ustęp 5), pkt. 13, str. 11.
 21. Dz. U. 2001 Nr 126 poz. 1381 Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne w art. 2 pkt 3a) i 3c). s. 3/338
 22. Serafin A. Profil bezpieczeństwa leków. Aptekarz polski. e-wydanie: <https://www.aptekarzpolski.pl/wiedza/profil-bezpieczenstwa-lekow/>. Data dostępu: 01-09-2022
 23. Maciejczyk A, Niedźwiecka A. Przegląd działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. *ALMANACH* 2018; 13:25-28.
 24. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. ustęp 10) str. L 348/75.
 25. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>. Data dostępu: 17-10-2022
 26. Raport: Analiza ryzyka zgonu z powodu ogółu przyczyn oraz z powodu COVID-19 osób zaszczepionych i niezaszczepionych. NIZP PZH-PIB. 02.2022.
 27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-april-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 29. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-may-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 30. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 31. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-6-october-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 32. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-22
 33. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 34. [34] https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-9-december-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 35. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-6-october-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 36. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021_en.pdf Data dostępu: 17-10-2022
 37. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-11-may-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 38. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-11-may-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 39. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-july-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-14-july-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-9-december-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 42. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-9-december-2021_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 43. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-17-march-2022_en.pdf Data dostępu: 17-10-22
 44. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-17-june-2022_en.pdf Data dostępu: 18-10-2022
 45. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf Data dostępu: 18-10-22
 46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-may-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022
 47. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022
 48. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022
 49. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-22
 50. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-8-september-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-22
 51. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-20-january-2022_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022
 52. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-6-october-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022
 53. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-6-october-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022
 54. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-8-september-2021_en.pdf Data dostępu: 20-10-2022

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.

Magdalena Kaczmarska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 1/2022

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions of the European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Iwona Miętus-Pastuszek

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs)

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 2022 r.

Key words: outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs)

Abstract

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from July 2022 to September 2022, 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 in the period from October to December 2022

Procedury wspólnej oceny raportów okresowych o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od października do grudnia 2022 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Abrocycytnib
Alprazolam
Alweryna
Alweryna/Simetykon
Amlodypina
Amlodypina/Atorwastatyna
Anidulafungina

Apremilast
Aprotynina
Awakopan
Awelumab
Awiptadył/mesyłan fentolaminy
Axytynib
Baloksawir marboksyl (wyłącznie dla preparatów rejestrowanych centralnie)
Baricycynib
Bimekizumab
Brolucizumab
Bupiwakaina/meloksykam
Burosumab
Ceftazydyma/Awibaktam

Cenobamat
Chlorek germanu (68Ge)/ chlorek Galu (68Ga)
Chlorowodorek chlorprokainy
Cyklosporyna (zastosowanie miejscowe)
Cynakalcet
Dabigatran
Degareliks
Deksametazon (wyłącznie dla preparatów rejestrowanych centralnie, we wskazaniach: zapalenie błony naczyniowej oka i obrzęk płamki)
Deksrazoksan
Dupilumab
Duwelizyb
Ekspowandowane ex vivo autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste
Eplerenon
Eptinezumab
Erawacyklina
Ewinacumab
Fedratynib
Fenofibrat/Symwastatyna
Fenylomaślan sodu
Filgotynib
Frowatryptan
Ganireliks
Glipizyd
Hydroksyetylowana skrobia
Ibalizumab
Idekabtagen wikleucel
Imlifidaza
Interferon gamma
Kabergolina
Kangrelor
Karbomery
Ketoprofen (wszystkie postaci farmaceutyczne z wyłączeniem do stosowania miejscowego, dot. wyłącznie preparatów rejestrowanych narodowo)
Kwas acetylosalicylowy
Kwas bempedoidowy, kwas bempeidowy/ezetymib
Kwas kłodronowy, kwas kłodronowy/lidokaina
Kwas kromoglikowy
Lapatynib
Lefamulin
Lisdeksamfetamina
Loratadyna/Pseudoefedryna
Lorazepam
Lorlatynib
Maltol żelaza
Mepolizumab

Mifamurtyd
Mogamulizumab
Moksonidyna
Naldemedyna
Naratryptan
Nikorandyl
Niraparib
Nityzynon
Obiltoksaksimab
Octan uliprystalu (leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów włókniaków macicy)
Ofatumumab
Orlistat
Pegfilgrastym
Ponesimod
Pralsetynib
Pretomanid
Propionian flutykazonu (tylko NAP)
Rokuronium
Ropeginterferon alfa-2b
Ruksolitynib
Rylpiwiryna (stosowanie domięśniowego)
Selineksor
Selumetynib
Solriamfetol
Somapacytan
Sotrowimab
Szczepionka przeciw błonicy/tężcowi/krztuścowi (acelularna), adsorbowana, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi/krztuścowi (acelularna) adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygenów
Szczepionka przeciw chorobom wywołanej przez wirus Ebola (rDNA), rekombinowana, niezdolna do replikacji
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, adsorbowana)
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek)
Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana), dla produktów rejestrowanych niecentralnie

Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), z adjuwantem, adsorbowana
Szczepionka przeciwko plasmodium falciparum i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rekombinowana, z adjuwantem)
Szczepionka przeciw ospie wietrznej
Telotristat
Tepotynib
Tezakaftor/lwakafor
Tildrakizumab
Trastuzumab emtanzyny
Trawoprost
Tywozanib
Upadacytynib
Welaglyceraza alfa
Welmanaza alfa
Wosorytyd
Wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (Phleum pratense) (stosowanie przez błonę śluzową, produkt dopuszczony w procedurze wzajemnego uznawania)
Zaminawir (z wyjątkiem preparatów rejestrowanych centralnie)
Zolmitryptan

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, przyjęte i opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od października do grudnia 2022 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 dotyczy ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Apalutamid (PSUSA/00010745/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Erleada** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną apalutamid, sto-

sowanego w leczeniu mężczyzn z rakiem prostaty. Lek stosuje się w przypadku, gdy nowotwór nie reaguje na leczenie obniżające poziom testosteronu (oporność na kastrację) i istnieje wysokie ryzyko przerzutów do innych części organizmu. Lek stosuje się również w przypadku przerzutów nowotworu na inne części ciała (przerzutowy), ale reaguje na leczenie obniżające poziom testosteronu (wrażliwość na hormony).

Zmiana dotyczy: aktualizacji punktu 4.8 ChPL Erleada w celu dodania polekowej reakcji skórnej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), o częstości występowania: nieznana oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL Erleada celem dodania ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. SCAR), które obejmują DRESS i zespół Stevensa-Johnsona / martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

Izatyksymab (PSUSA/00010851/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Sarclisa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną izatyksymab, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL Sarclisa w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego możliwości wystąpienia zespołu lizy guza (ang. Tumor lysis syndrome, TLS).

Lonapegsomatropina

(PSUSA/00010969/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lonapegsomatropin Ascendis Pharma** (obecnie pod nazwą Skytrofa) dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lonapegsomatropinę, stosowanego w leczeniu braku wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat, spowodowanego niewystarczającym wydzielaniem endogennego hormonu wzrostu. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL Skytrofa w celu dodania reakcji anafilaktycznej, która obejmuje obrzęk naczynioruchowy, o częstości występowania: nieznana; aktualizacji punktu 4.4 ChPL Skytrofa celem dodania ostrzeżenia dotyczącego nadwrażliwości, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki leku oraz aktualizacji punktu 4.3 ChPL Skytrofa celem dodania przeciwwskazania w postaci nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku.

Rybocyklib (PSUSA/00010633/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Kisqali** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rybocyklib, stosowanego w leczeniu kobiet z hormonalnym receptorem (HR)-dodatnim, ludzkim receptorem naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2)-negatywnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako początkowa terapia endokrynologiczna lub u kobiet, które otrzymały wcześniejszą terapię endokrynologiczną.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL **Kisqali** w celu dodania śródmiąższowej choroby płuc/zapalenie płuc, o częstości występowania: często oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL **Kisqali** celem dodania ostrzeżenia dotyczącego śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które ze względu na ciężki przebieg, mogą przyczynić się do śmierci pacjenta.

Bewacyzumab (PSUSA/00000403/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Avastin, MVASI, Zirabev, Aybintio, Onbevi, Alymsys, Oyavas, Abevmy** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną bewacyzumab, stosowanego w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego lub odbytnicy, przerzutowego raka piersi, przerzutowego lub nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuc, zaawansowanego i (lub) przerzutowego raka nerki, nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: wstrząs anafilaktyczny, o częstości występowania: nieczęsto oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia dotyczącego reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego.

Szczepionka przeciw COVID-19 (Ad26.COV2-S) (PSUSA/00010916/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **JCOVDEN** (dawniej: Covid-19 Vaccine Janssen) dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną Adenowirus typ 26 z sekwencją kodującą glikoproteinę S (ang. *spike*) wirusa SARS-CoV-2, stosowanego do czynnego uodparniania osób powyżej 18 r.ż., w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: paraliż twarzy, w tym porażenia typu Bell'a, o częstości występowania: nieczęsto.

Esketamina (wyłącznie dla preparatów rejestrowanych centralnie)

(PSUSA/00010825/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Spravato** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną esketaminę, stosowanego w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI), który jest wskazany do leczenia osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jest stosowany w skojarzeniu z doustną terapią przeciwdepresyjną; wskazany u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem dużego zaburzenia depresyjnego jako intensywne krótkotrwała terapia w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresyjnych, które w ocenie klinicznej stanowią nagły przypadek psychiatryczny.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: depresja oddechowa, o częstości występowania: nieczęsto oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego depresji oddechowej, która w większości przypadków występowała przy równoczesnym stosowaniu leków działających depresyjnie/hamująco na ośrodkowy układ nerwowy lub u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak otyłość, lęk, choroby układu krążenia i układu oddechowego.

Kabotegrawir (PSUSA/00010900/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vocabria** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kabotegrawir, stosowanego w skojarzeniu z nienukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) rilpiwiryną w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)-1 u osób dorosłych, które są supresyjne wirusologicznie (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i nie mają znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub rilpiwirynę.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu

zmiany działania niepożądanego: nadwrażliwość typu I, na: nadwrażliwość, bez zmiany częstości występowania (nieczęsto)

Ryzankizumab (PSUSA/00010765/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Skyrizi** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ryzankizumab, stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, dla których rozważa się zastosowanie terapii systemowej. A także, ryzankizumab, sam lub w połączeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują jednego lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu zmiany działań niepożądanych: wysypka i pokrzywka; oba o częstości występowania: nieznana.

Siponimod (PSUSA/00010818/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mayzent** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną siponimod, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) z aktywną chorobą, o której świadczą nawroty lub obrazowe cechy aktywności zapalnej. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego limfopenii w następujący sposób: ocena pełnej morfologii krwi jest również zalecana z: „okresowo podczas leczenia”, na: „3 do 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie co najmniej raz w roku oraz w przypadku wystąpienia objawów zakażenia.”

Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy

(PSUSA/00010675/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lokelma** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy, stosowanego w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego perforacji przewodu pokarmowego. Ryzyko perforacji pozostało nieznane, ale zgłaszano przypadki perforacji jelit w przypadku stosowania leków wiążących potas w tym preparatu Lokelma.

Wandetanib (PSUSA/00009327/202204)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Caprelsa** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wandetanib, stosowanego w leczeniu agresywnego i objawowego raka rdzeniastego tarczycy (MTC) u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami. Caprelsa jest wskazana u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: toksycznej nekrolizy naskórka (TEN), o częstości występowania: nieznana oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, w tym toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) oraz ostrzeżenia o fotonadwrażliwości.

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, przyjęte i opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od października do grudnia 2022 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 dotyczy ograniczenia w stosowaniu) lub uzupełnienia wiedzy o leku, które nie przekładają się bezpośrednio na modyfikacje jego stosowania. Zmiany te powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta.

Karboplatyna (PSUSA/00000559/202201)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających karboplatynę stosowanych w leczeniu raka jajnika (w tym w leczeniu drugiego rzutu/paliatywnym u pacjentów, którzy wcześniej

otrzymywali schematy zawierające cisplatynę), drob-
nokomórkowego raka płuc, raka szyjki macicy oraz
raka głowy i szyi.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL
w celu dodania zespól Koniusa, o częstości
występowania: nieznana oraz aktualizacji punktu
4.4 ChPL w celu dodania możliwości wystąpienia
reakcji nadwrażliwości, które mogą rozwinąć się
w zespól Koniusa (ostry, alergiczny skurcz tętnic
wieńcowych, który może zakończyć się zawałem
mięśni sercowego).

Dorzolamid (PSUSA/00003168/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktów
leczniczych zawierających dorzolamid stoso-
wanych w leczeniu podwyższonego ciśnienia
wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem
ocznym, jaskrą z otwartym kątem, jaskrą rzekomą
oraz jako terapia uzupełniająca do leków beta-ad-
renolitycznych lub jako monoterapia u pacjentów
niereagujących na leki beta-adrenolityczne lub u
których leki beta-adrenolityczne są przeciwwska-
zane. Lek oryginalny ma dodatkowe wskazanie m.in.
w jaskrach dziecięcych jako terapia wspomagająca
do beta-blokerów oraz w monoterapii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w
celu dodania działania niepożądanego tachykar-
dia i nadciśnienie, oba z częstością występowania:
nieznana oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu
uzupełnienia metody podawania o informacje, że
odpowiednia technika podawania kropli do oczu
polegająca na uciśnięciu kącika oka, a następnie po
podaniu kropli zamknięcia powiek przez co najmniej
2 minut (przy uciśniętym cały czas kąciku oka), zm-
niejsza absorpcje do krążenia ogólnoustrojowego,
tym samym zmniejsza możliwość wystąpienia działań
niepożądanych, a zwiększa działanie miejscowe.

Gabapentyna (PSUSA/00001499/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktów lecznic-
zych zawierających gabapentynę stosowanych w
leczeniu - jako terapia wspomagająca - napadów
częściowych z- i bez wtórnego uogólnienia u
dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, jako
monoterapia w leczeniu napadów częściowych z- i
bez wtórnego uogólnienia u dorosłych i młodzieży
w wieku 12 lat i powyżej, - w leczeniu obwodowego
ból neuropatycznego, takiego jak bolesna neu-
ropatia cukrzycowa i neuralgia popółpaścowa u
dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu
dodania działania niepożądanego uzależnienie od
leku, z częstością występowania: nieznana, aktual-
izacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia,
że gabapentyna może powodować uzależnienie
od leku, które może wystąpić w dawkach terapeu-
tycznych i o zgłaszanych przypadkach nadużywania
i niewłaściwego stosowania. (Przed przepisani-
em gabapentyny należy dokładnie ocenić ryzyko
niewłaściwego stosowania, nadużywania lub
uzależnienia pacjenta.) Ponadto zmiana dotyczy
aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania infor-
macji o możliwości występowania noworodkowego
zespołu odstawienia u noworodków narażonych
in utero na działanie gabapentyny. (Jednoczesna
ekspozycja na gabapentynę i opioidy w czasie ciąży
może zwiększyć ryzyko wystąpienia noworodkowe-
go zespołu odstawienia.)

Ketoprofen (dotyczy stosowania miejscowego) (PSUSA/00009205/202201)

Powyższa procedura dotyczyła produktów lecznic-
zych zawierających ketoprofen stosowanych w lec-
zeniu objawów łagodnego do umiarkowanego bólu
miejscowego związanego z urazami mięśni i (lub)
stawów (np. urazy sportowe).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu
dodania ostrzeżenia dla trzeciego trymestru ciąży
oraz aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania in-
formacji o unikaniu stosowania podczas pierwszego
i drugiego trymestru ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie
konieczne. Jeśli jest stosowany, dawka powinna
być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak na-
jkrótszy. Stosowanie podczas trzeciego trymestru
cięży jest przeciwwskazane biorąc pod uwagę, że
ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów syntetazy
prostaglandyn, może wywołać u płodu toksyczność
sercowo-oddechową i nerkową. Pod koniec ciąży
może wystąpić wydłużony czas krwawienia zarówno
u matki, jak i u dziecka, a poród może być opóźniony.
Jednakże brak wyników badań klinicznych ze stoso-
wania miejscowego inhibitorów prostaglandyn w
cięży. Nie wiadomo czy ekspozycja ogólnoustrojowa
osiągnięta po podaniu miejscowym może być szkod-
liwa dla zarodka/płodu.

Levothyroxine (PSUSA/00001860/202201)

Powyższa procedura dotyczyła produktów lecznic-
zych zawierających lewotyroksynę stosowanych w
leczeniu dorosłych i dzieci z niedoczynnością tarcz-
ycy, a także terapii supresyjnej raka tarczycy oraz do

stosowania diagnostycznego w testach hamowania czynności tarczycy.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia o wpływie na wyniki testów laboratoryjnych. Dotyczy interferencji pomiędzy biotyną, a testami immunologicznymi ukierunkowanymi na tarczycę, aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o możliwości zakłócania testów immunologicznych na tarczycę przez biotynę, które opierają się na interakcji biotyna/streptawidyna, prowadząc do fałszywego obniżenia lub fałszywego podwyższenia wyników testu a także dodania informacji o interakcji z produktami zawierającymi liść dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum* L.), które mogą powodować zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy w surowicy oraz dodania interakcji z inhibitorami pompy protonowej (IPP), która może powodować zmniejszenie wchłaniania hormonów tarczycy, ze względu na zwiększenie pH wewnątrzżołądkowego spowodowane przez IPP.

Mesterolol (PSUSA/00010551/202201)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających mesterolol stosowanych w leczeniu zaburzeń związanych z niedoborem androgenów (np. zmniejszona wydolność, łatwa męczliwość, brak koncentracji, słaba pamięć, zaburzenia libido i potencji, drażliwość, zaburzenia snu, nastrój depresyjny oraz ogólne skargi wegetatywne lub skargi na potencję), hipogonadyzmie (np. rozwój wtórnych męskich cech płciowych u dorosłych mężczyzn w przypadku przedpokwitaniowego niedoboru androgenów lub utraty funkcji gonad po okresie pokwitania) oraz niepłodności (poprzez poprawę liczby i jakości plemników oraz stężenia fruktozy w ejakulacie, co zwiększa szanse na prokreację).

Mesterolol jest stosowany nielegalnie w połączeniu z innymi sterydami anabolicznymi w celu poprawy sprawności mięśniowej. Jest klasyfikowany jako środek anaboliczny i jest zabroniony przez Światową Agencję Antydopingową (WADA) oraz przez Międzynarodowy Komitet Olimpijski (MKOI).

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego nadużywania leku i uzależnienia od leku. Nadużywanie mesterolonu i innych steroidów anaboliczno-androgennych wiąże się z poważnym ryzykiem dla zdrowia (np. zdarzenia sercowo-naczyniowe ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach, zdarzenia wątrobowe i (lub) psychiatryczne oraz uzależnienie).

Mesalazyna (PSUSA/00001990/202202)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających mesalazynę stosowanych w leczeniu chorób zapalnych jelit, w tym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), choroby Leśniowskiego-Crohna, a w przypadku niektórych produktów również przewlekłych nie dających się sklasyfikować zapalnych chorób jelit.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS, ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), z częstością występowania: nieznana oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia, że wśród ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, jest również zespół DRESS, a także ostrzeżenia, że mesalazyna może powodować czerwono-brązowe przebarwienie moczu po kontakcie z podchlorynem sodu (np. w toaletach czyszczonych podchlorynem sodu zawartym w niektórych wybielaczach).

Amoksycylina+klawulanian

(PSUSA/00000188/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających amoksycylinę w połączeniu z klawulanianem stosowanych w m.in. leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych, zakażeń dolnych dróg oddechowych, zakażeń układu moczowo-płciowego, zakażeń skóry i tkanek miękkich, zakażenia kości i stawów oraz okołooperacyjną profilaktykę antybiotykową podczas zabiegów chirurgicznych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania następujących działań niepożądanych: linijna IgA choroba, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zespół Koniusa, zespół polekowego zapalenia jelit, ostre zapalenie trzustki, krystaluria (w tym ostre uszkodzenie nerek) - wszystkie o częstości występowania: nieznana oraz aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania ostrzeżenia, że reakcje nadwrażliwości mogą również przejść w zespół Kounisa, która może zakończyć się zawałem serca. Jak również ostrzeżenia, że zespół polekowego zapalenia jelit (DIES) był zgłaszany głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę/klawulanian. (DIES jest reakcją alergiczną, której wiodącym objawem są przedłużające się wymioty (1-4 godziny po przyjęciu leku/podaniu/stosowaniu) przy braku alergicznych objawów skórnych lub oddechowych. Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, biegunkę, niedociśnienie

lub leukocytozę z neutrofiliją. Odnotowano ciężkie przypadki, w tym progresję do wstrząsu.)

Amoksycylina (PSUSA/00000187/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających amoksycylinę stosowanych m.in. w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok, ostrego zapalenia ucha środkowego, ostrego paciorkowcowego zapalenia migdałków i gardła, zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc nabytego przez społeczność, ostrego zapalenia pęcherza moczowego, bezobjawowej bakterii w ciąży, ostrego odmiedniczkowego zapalenie nerek, durze brzuszny, ropniu zębowym z rozprzestrzeniającym się zapaleniem tkanki łącznej, zakażeniu endoprotez stawów, w eradykacji *Helicobacter pylori*, boreliozie i profilaktyce zapalenia wsierdza.

Zmiany dotyczące aktualizacji punktu 4.4 i 4.8 ChPL są takie same jak dla amoksycyliny+klawunian (p. wyżej) oraz aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z metotreksatem (penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalny wzrost toksyczności) i z probenecydem. (Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększenie i wydłużenie stężenia amoksycyliny we krwi.) Kolejna zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji o krystalurii amoksycyliny, w niektórych przypadkach prowadząca do niewydolności nerek

Erytromycyna (PSUSA/00010808/202203)

zastosowanie ogólnoustrojowe

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających erytromycynę stosowanych m.in. w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddychowych, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zakażeniach przewodu pokarmowego wywołane przez *Campylobacter spp*, w stomatologii, w płonicy. Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.6 ChPL w celu dodania informacji o sprzecznych wynikach z dostępnych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka wystąpienia dużych wad wrodzonych przy stosowaniu makrolidów, w tym erytromycyny, w czasie ciąży, aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji z kortykosteroidami stosowanymi układowo i wziewnie podczas równoczesnego stosowania z erytromycyną pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kor-

tykosteroidów. Kolejne zmiany dotyczą aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu dodania przeciwwskazania z równoczesnym stosowaniem z lomitapidem oraz aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o interakcji podczas jednoczesnego podawania erytromycyny z lomitapidem ze względu na możliwość znacznego zwiększenia aktywności transaminaz, s także dodania interakcji z hydroksychlorochiną i chlorochiną ze względu na możliwość wywołania zaburzeń rytmu serca i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Feksofenadyna (PSUSA/00001388/202203)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających feksofenadynę stosowanych w leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, u dorosłych (w wieku 12 lat lub starszych) oraz w populacji pediatrycznej.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji o interakcji podczas jednoczesnego podawania feksofenadyny z inhibitorami glikoproteiny P oraz aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego: niewyraźne widzenie, o częstości występowania: nieznana.

Oksykodon (PSUSA/00002254/202204)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających oksykodon stosowanych w leczenie bólu wymagającego zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego jak również wskazany w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu u pacjentów z chorobą nowotworową oraz bólu pooperacyjnego.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.2 ChPL w celu dodania informacji o celach leczenia i zaprzestania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy wspólnie z pacjentem ustalić strategię leczenia. Podczas leczenia należy utrzymywać częsty kontakt między lekarzem a pacjentem, aby ocenić potrzebę kontynuacji leczenia, rozważyć jego przerwanie i w razie potrzeby dostosować dawki. Gdy pacjent nie wymaga już leczenia oksykodonom, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i postępu choroby podstawowej. Kolejne zmiany dotyczą: aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o tym, że większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami może zwiększyć ryzyko

rozwoju zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD). (pacjent powinien zostać poinformowany o ryzyku wystąpienia i objawach zaburzeń związanych z używaniem opioidów); aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania opisu do działania niepożądanego: uzależnienie od leków oraz aktualizacji punktu 4.9 ChPL w celu dodania informacji, że w przypadku przedawkowania obserwowano toksyczną leukoencefalopatię.

Materiały źródłowe:

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

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

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 26-29 września 2022 r.

Kodeina, ibuprofen – nerkowa kwasica cewkowa i hipokaliemia (EPITT nr 19820)

- W punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL dokonano aktualizacji informacji na temat ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek, odnotowano przypadki ciężkiej hipokaliemii i nerkowej kwasicy cewkowej.
- W punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: nerkowa kwasica cewkowa i hipokaliemia o częstotliwości występowania: nieznana
- W punkcie 4.9 (Przedawkowanie) ChPL dodano zapis mówiący, że długotrwałe stosowanie w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do ciężkiej hipokaliemii i nerkowej kwasicy cewkowej. Objawy mogą obejmować osłabienie stanu świadomości i uogólnione osłabienie.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 24-27 października 2022 r.

Durwalumab – poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (EPITT nr 19815)

- W punkcie 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) ChPL dokonano aktualizacji poprzez dodanie informacji w zalecanych modyfikacjach leczenia durwalumabem oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania: w sytuacji wystąpienia poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym, o dowolnym stopniu nasilenia, należy przerwać leczenie i nie wznawiać, i rozpocząć leczenie kortykosteroidami;
- W punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL dokonano aktualizacji informacji na temat działań niepożądanych o podłożu immunologicznym dotyczących ryzyka wystąpienia poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego;
- W punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o częstotliwości występowania: nieznana.

Elasomeran (szczepionka mRNA przeciw COVID-19 – Spikevax) – obfite krwawienia miesiączkowe (EPITT nr 19780)

W punkcie 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe działanie niepożądane: obfite krwawienia miesiączkowe o częstotliwości występowania: nieznana. W informacji zawartej pod tabelą działań niepożądanych zapis: Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Tozinameran (szczepionka mRNA przeciw COVID-19 – Comirnaty) - obfite krwawienia miesiączkowe (EPITT nr 19783)
j.w.

Materiały źródłowe:

1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev1), 9 October 2017, EMA/827661/2011 Rev 1
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-afety-signals>

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.

Iwona Miętus-Pastuszek

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie

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

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

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

Na stronie internetowej Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow/dzialanie-niepozadane-0> znajduje 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_wypełniania_formularzy_NDL.pdf znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz. Formularze opracowane przez Urząd nie są obowiąz-

kowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

Ważne, by zgłoszenie miało przewidziane przepisami minimum informacji (wymienione inicjały lub płeć lub wiek lub masę ciała pacjenta - wystarczy jedna z tych danych, wymienioną jedną nazwę leku - nazwę firmową lub nazwę powszechnie stosowaną, wymienioną co najmniej jedną reakcją niepożądaną, podane imię, nazwisko i dane do kontaktu osoby zgłaszającej przypadek, podpis - o ile zgłoszenie nie jest przekazywane elektronicznie. W przypadku leków biologicznych biopodobnych powinno się także podać nazwę firmową produktu leczniczego i numer serii.

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

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

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