

## BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 4/2016 (10)

Szanowni Państwo,

W dzisiejszych czasach Internet jest podstawowym narzędziem stosowanym zarówno w naszej codziennej pracy, jak i w życiu prywatnym. Internet stał się znakiem naszej cywilizacji i symbolem XXI wieku.

Rozwój Internetu umożliwił użytkownikom dostęp do informacji pozyskiwanych bardzo szybko i praktycznie z każdego miejsca na świecie.

Doceniając te możliwości, krajowe agencje ds. rejestracji produktów leczniczych, tworzą i modyfikują swoje strony internetowe. Działania te mają na celu dotarcie do jak największego grona odbiorców zarówno przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych, jak również osoby wykonujące zawody medyczne oraz pacjentów. Przepisy wprowadzone dyrektywą nr 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 roku położyły szczególnie nacisk na dostęp do informacji właśnie dla tej ostatniej grupy czyli pacjentów. Informacja kierowana do tej grupy społeczeństwa ma być podana w zrozumiały sposób oraz łatwo dostępna.

W numerze, który trzymacie Państwo w ręku staraliśmy się dokonać przeglądu witryn internetowych

różnych europejskich agencji, odpowiedzialnych za nadzór nad produktami leczniczymi. W szczególny sposób skupiliśmy się na zagadnieniach związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii.

Dodatkowo bardzo ciekawą inicjatywą, w której Urząd Rejestracji również brał udział, jest projekt Komisji Europejskiej - *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe Joint Action* (SCOPE), którego jednym z zadań ma być przygotowanie propozycji rozwiązań dla narodowych agencji rejestracyjnych, dotyczących najlepszych praktyk w zakresie stron internetowych i informacji w nich zawartych.

Drugi obszerny tekst prezentowany w biuletynie dotyczy oceny profilu bezpieczeństwa leków przez gremia unijne, głównie oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie w tzw. procedurze PSUSA. W opracowaniu znajdują Państwo informacje dotyczące konkretnych leków i zalecanych zmian w sposobie ich stosowania, a więc także aktualizacji informacji o każdym z nich.

Grzegorz Cessak

## Decyzje Organów Europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

*Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance*

Julita Włotosowska

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

### Oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych

Do kluczowych zadań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii należy m.in. rutynowe monitorowanie leków pod kątem oceny stosunku spodziewanych korzyści do możliwego do przewidzenia ryzyka towarzyszącego stosowaniu leku. Jednym z dokumentów, w którym analizuje się profil bezpieczeństwa konkretnego leku jest okresowy raport o bezpieczeństwie.

Okresowy raport o bezpieczeństwie (z ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) jest zbiorczym opracowaniem, w którym podmiot odpowiedzialny poddaje analizie wszystkie zebrane informacje o swoim leku, z wszystkich rynków, na których lek jest dopuszczony do obrotu, w zdefiniowanych prawnie przedziałach czasowych.

Głównym celem opracowania tego dokumentu jest przedstawienie kompleksowej, zwięzłej i krytycznej analizy bilansu korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego z uwzględnieniem wszelkich nowych informacji.

Na stronie EMA możemy znaleźć publikacje wyników procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. *PSUR Single Assessment*, PSUSA) dla substancji czynnych zawartych w lekach dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej (UE).

Procedura wspólnej oceny PSUR przeprowadzana jest w przypadku produktów leczniczych, które zawierają tę samą substancję czynną (lub połączenie substancji czynnych), dla której harmonogram przedkładania tych dokumentów jest ujęty w liście EURD. Komitet do spraw Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) wraz z wiodącym państwem członkowskim (Lead MS) oceniają informacje zawarte w raportach PSUR dla danej substancji czynnej (lub połączenia substancji czynnych) w celu ustalenia czy dzielą wyniki

analizy przeprowadzonej przez podmiot/podmioty odpowiedzialne, w tym czy ocena profilu bezpieczeństwa leku uległa przewartościowaniu i czy nie jest konieczne wprowadzenie odpowiednich zmian w pozwoleniu lub dokumentacji produktów leczniczych zawierających te substancje.

### PSUR Single Assessment (PSUSA) dla substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym

Artykuł 107e Dyrektywy 2001/83/WE ustanawia procedurę wspólnej oceny w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną lub to samo połączenie substancji czynnych dopuszczonych w więcej niż jednym państwie członkowskim oraz dla których częstość i daty składania PSUR zostały określone w liście EURD.

Taki mechanizm wspólnej oceny został wprowadzony dla substancji czynnych produktów leczniczych, dla których data zakończenia zbierania danych do opracowania dokumentu tzw. *Data Lock Point* - DLP wypadała po 31 sierpnia 2014 r., wcześniej zakończone procedury PSUR, dla produktów dopuszczonych na poziomie krajowym, były rozpatrywane w ramach procedury podziału pracy PSUR (PSUR Work Sharing and Synchronisation Project). W okresie przejściowym, zanim została wprowadzona wspólna ocena PSUR (PSUSA), niektóre substancje czynne i połączenia substancji czynnych (pierwotnie ujęte w liście EURD), produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, dla których DLP wypadało pomiędzy 1 kwietnia 2013 r., a 31 sierpnia 2014 r., zostały tymczasowo usunięte z listy EURD i przeniesione do listy procedur PSUR WS.

Pod koniec 2014 roku wraz z wprowadzeniem wspólnej oceny PSUR (PSUSA) dla produktów leczniczych dopuszczonych na poziomie krajowym, lista ta została ponownie zastąpiona przez listę EURD. Niewielka liczba procedur PSUR WS wciąż jest w toku i infor-

macje o nich możemy znaleźć w najnowszej wersji listy PSUR WS “*List of substances under PSUR Work Sharing scheme and other substances contained in Nationally Authorised Products with DLP synchronised*” na stronie internetowej grupy koordynacyjnej CMDh w zakładce: *Home >Human Medicines >CMDh >Pharmacovigilance >PSUR >PSUR Work Sharing and Synchronisation Project*

Jeżeli PSUSA, dla substancji czynnej ujętej w liście EURD, nie obejmuje żadnych centralnie dopuszczonych do obrotu produktów, wspólna ocena powinna być przeprowadzona przez państwo członkowskie wyznaczone przez CMDh.

Państwo członkowskie prowadzące ocenę (Lead MS) wysyła sprawozdanie z oceny do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), który na jego podstawie wydaje rekomendację w sprawie utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku, gdy ocena PSUSA dotycząca jedynie produktów dopuszczonych do obrotu krajowo, prowadzi do rekomendacji dla działań regulacyjnych, członkowie grupy koordynacyjnej CMDh w terminie 30 dni od dnia otrzymania rekomendacji PRAC głosują w sprawie przyjęcia lub odrzucenia rekomendacji i ustalają harmonogram wdrożenia uzgodnionego stanowiska. Jeśli nie uda się osiągnąć porozumienia – konsensusu, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordyna-

cyjnej przekazuje się Komisji Europejskiej, która podejmie ostateczną decyzję wiążącą.

Gdy rekomendacje prowadzące do zmian w pozwoleniu lub dokumentacji produktu leczniczego zostają przyjęte przez CMDh i opublikowane na stronie EMA, podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, które zawierają daną substancję czynną, mają obowiązek złożyć zmianę porejestacyjną w celu dostosowania ich pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do rekomendacji ze wspólnej oceny PSUR, nawet jeśli ich produkt nie był bezpośrednio objęty procedurą (dotyczy np. leków generycznych lub leków o ugruntowanym zastosowaniu medycznym). Jest to zgodne z art. 23 dyrektywy 2001/83/WE i art. 16 Rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

**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 okresie od października do grudnia 2016 r.**

Jeżeli wspólna ocena PSUR (PSUSA) dotyczy tylko substancji czynnych zawartych w produktach dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, wyniki tych procedur publikowane są w Europejskich Publicznych Raportach Oceniających

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitetu PRAC, przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od września do grudnia 2016 r.

W wyniku przeprowadzonej procedury PRAC stwierdził, że korzyści wynikające z ich stosowania przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami. Sposób stosowania leków pozostaje bez zmian. Nie trzeba zatem aktualizować informacji o leku – charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta.

Substancja czynna
Abiraterone
Acipimox
Alanine / arginine / aspartic acid / cysteine / glucose anhydrous / glutamic acid / glycine / histidine / isoleucine / leucine / lysine / methionine / olive oil refined / ornithine / phenylalanine / proline / serine / sodium chloride / sodium glycerophosphate hydrated / soya bean oil refined / taurine / threonine...
Alipogene tiparvovec
Acetylsalicylic acid
Afatinib
Alendronic acid, colecalciferol
Alendronate
Alirocumab
Alitretinoin
Alizapride
Allopurinol
Alogliptin
alogliptin, metformin

alogliptin, pioglitazone
Alprazolam
Amitriptyline hydrochloride, chlordiazepoxide
Amlodipine
Amlodipine, atorvastatin
Anakinra
Apixaban
Aprepitant
Aprotinin
Asfotase alfa
Ataluren
Atazanavir, cobicistat
Axitinib
Baclofen (tylko postacie do podawania dokanałowego)
Bacterial lysate of haemophilus influenzae, klebsiella pneumoniae, moraxella catarrhalis, staphylococcus aureus, streptococcus mitis, streptococcus pneumoniae, streptococcus pyogenes; bacterial lysate of haemophilus influenzae, klebsiella pneumoniae, moraxella catarrhalis, staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, streptococcus pyogenes
Bedaquiline
Belimumab
Besilesomab
Bevacizumab
Bisoprolol, hydrochlorothiazide
Blinatumomab
Bortezomib
Brentuximab vedotin
Brinzolamide, timolol
Budesonide, formoterol
Butoconazole
Canagliflozin
Canagliflozin, metformin
Caffeine, ergotamine
Cangrelor
Carbidopa, levodopa
Carboprost
Carfilzomib
Catumaxomab
Cefotaxime
Ceftolozane, tazobactam
Ceritinib
Cetorelix
Characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins
Cholic acid (w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej, niedoborem racemazy 2- (lub $\alpha$ -) metyloacylo-CoA lub niedoborem 7 $\alpha$ -hydroksylazy cholesterolowej.
Cholic acid (w leczeniu wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3 $\beta$ -hydroksy- $\Delta$ 5 -C27-steroidowej lub 5 $\beta$ -reduktazy- $\Delta$ 4 -3-oksosteroidowej)
Ciclosporin (tylko zastosowanie miejscowe)
Ciclosporin (zastosowanie ogólnoustrojowe)
Cilostazol
Cobicistat, darunavir
Cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide
Cobimetinib
Colistimethate sodium (proszek do inhalacji)
Collagenase clostridium histolyticum ( w leczeniu przykurczu Dupuytren'a i choroby Peyroniego)
Copper ( $^{64}\text{Cu}$ ) chloride
Cytomegalovirus immunoglobulin

Dabigatran
Daclatasvir
Dalbavancin
Dapagliflozin, metformin
Defibrotide
Degarelix
Delamanid
Dexamethasone ( w leczeniu zapalenia błony naczyniowej i obrzęku płamki żółtej )
Dexmedetomidine
Dihydroartemisinin, piperazine tetraphosphate
Dimethyl fumarate
Dinutuximab
Diphtheria, tetanus, pertussis antigens (pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin) (bezkomórkowa, złożona), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowany), haemophilus type b conjugate vaccines (adsorbowana)
Dolutegravir
Dolutegravir, abacavir, lamivudine
Dorzolamide, timolol
Efavirenz
Efmoroctocog alfa
Eletriptan
Eliglustat
Elosulfase alfa
Empagliflozin
Empagliflozin, metformin
Emtricitabine
Emtricitabine, tenofovir
Enfuvirtide
Entacapone
Erdosteine
Esomeprazole
Etanercept
Ethinylestradiol, gestodene
Ethinylestradiol, levonorgestrel
Etoposide
Everolimus
Evolocumab
Exametazime, technetium (99mTc) exametazime
Exemestane
Exenatide
Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Fampridine
Fenofibrate, pravastatin
Fenofibrate, simvastatin
Fentanyl
Ferric citrate coordination complex
Florbetapir (18F)
Flumazenil
Flunitrazepam
Fluocinolone acetonide ( implant do ciała szklistego w aplikatorze)
Flutemetamol (18F)
Fluticasone furoate, vilanterol
Gadoversetamide
Galantamine
Gaxilose
Germanium (68Ge) chloride, gallium (68Ga) chloride

Gimeracil, oteracil monopotassium, tegafur
Gliclazide
Glipizide
Guanfacine
Hemoproston
Hepatitis B (rDNA) vaccine (adjuwantowa, adsorbowana)
Hepatitis B vaccine (rDNA)
Histamine
Human alpha 1-proteinase inhibitor
Human coagulation factor VIII, human von Willebrand factor (tylko produkty dopuszczone do obrotu centralnie)
Human coagulation factor VIII (inhibitor bypassing fraction)
Hydrochlorothiazide; lisinopril
Hydrochlorothiazide, quinapril
Hydroxyethyl starch
Idarucizumab
Idelalisib
Infliximab (tylko leki biopodobne)
Influenza vaccine (rozszczepiony wirion, inaktywowana)
Influenza vaccine (antygen powierzchniowy, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek)
Influenza vaccine ( rozszczepiony wirion, inaktywowana, przygotowana w hodowlach komórek); Influenza vaccine (antygen powierzchniowy, inaktywowana); Influenza vaccine (antygen powierzchniowy, inaktywowana , adjuwantowa)
Insulin glulisine
Interferon gamma
Isavuconazole
Insulin glargine
Ipilimumab
Ivabradine
Ivabradine, metoprolol
Ivacaftor
Ivermectin (w zastosowaniu ogólnoustrojowym)
Japanese encephalitis virus (inaktywowany)
Ketamine
Lamivudine (w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności - HIV)
lamivudine, zidovudine
Lapatinib
Latanoprost (produkty lecznicze ze wskazaniem pediatrycznym)
Lenvatinib
Levothyroxine
Lidocaine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, tropicamide
Lidocaine, prilocaine
Lipegfilgrastim
Lixisenatide
Lorazepam
Lubiprostone
Lumacaftor, ivacaftor
Macitentan
Magnesium sulphate, sodium sulphate, potassium sulphate
Mannitol
Meningococcal group a, c, w-135, polysaccharide conjugate vaccines (skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym)
Meningococcal group a and c polysaccharide vaccine
Meningococcal group-B vaccine (rDNA, złożona, adsorbowana )
Mepolizumab
Methylthioninium
Mifamurtide

Modified vaccinia Ankara virus
Mycophenolate mofetil
Mycophenolic acid
Naloxegol
Naltrexone, bupropion
Necitumumab
Nicorandil
Niflumic acid
Netupitant, palonosetron
Nilotinib
Nintedanib
Nitisinone
Nivolumab
N(2)-L-alanyl-L-glutamine
Obinutuzumab
Ocriplasmin
Oestrogens conjugated, bazedoxifene
Olanzapine
Olanzapine pamoate
Olodaterol
Oritavancin
Orlistat
Osimertinib
Ospemifene
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (rozszczepiony wirion, inaktywowana, adjuwantowa)
Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (rozszczepiony wirion, inaktywowana, adjuwantowa)
Panobinostat
Para-aminosalicylic acid
Paracetamol
Pegfilgrastim
Peginterferon beta-1A - PLEGRIDY
Pegloticase
Pembrolizumab
Perampanel
Perflutren
Phenylephrine, ketorolac
Pimecrolimus
Pirfenidone
Pixantrone
Plasmodium falciparum and hepatitis b vaccine (rekombinowana, adjuwantowa)
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-walentna, adsorbowana)
Pomalidomide
Prasugrel
Promestriene (tylko krem i kapsułki dopochwowe)
Propafenone
Propranolol
Pyronaridine, artesunate
Quinapril
Radium (Ra223) dichloride
Raltegravir
Raltegravir, lamivudine
Ramucirumab
Rasagiline
Regadenoson
Retapamulin

▣ BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH ▣

Riluzole
Riociguat
Risedronate
Rivastigmine
Rocuronium
Roflumilast
Rufinamide
Rupatadine
Sacubitril, valsartan
Safinamide - XADAGO
Samarium (153Sm) lexidronam
Sebelipase alpha
Sertindole
Silodosin
Siltuximab
Simeprevir
Simoctocog alfa
Shingles (herpes zoster) vaccine (żywa)
Sodium phenylbutyrate
Sofosbuvir, ledipasvir
Sufentanil
Sugammadex
Sunitinib
Susoctocog alfa
Tacrolimus
Tafamidis
Talimogene laherparepvec
Tasimelteon
Technetium (99mTc) pertechnetate
Tedizolid phosphate
Teduglutide
Telaprevir
Telavancin
Telmisartan
Telmisartan, hydrochlorothiazide
Tenofovir
Tilmanocept
Tobramycin
Tobramycin (roztwór do nebulizacji) (tylko produkty dopuszczone do obrotu centralnie)
Tocilizumab
Tolvaptan
Trastuzumab emtansine
Travoprost
Turoctocog alfa -
Quinapril
Ulipristal acetate (w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy)
Ulipristal
Valaciclovir
Valganciclovir
Vandetanib
Vardenafil
Vedolizumab
Velaglucerase alpha
Vorapaxar
Voriconazole
Zafirlukast



(z ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) danych produktów leczniczych. EPARY dostępne są na stronie Europejskiej Agencji Leków w zakładce: *Home>Find medicine>Human medicines>European public assessment reports* oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej (Community Register) jako załączniki do decyzji Komisji Europejskiej (KE) dla określonego produktu centralnego.

W przypadku, gdy wspólna ocena PSUR (PSUSA) dotyczy substancji czynnych zawartych w produktach dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej i jednocześnie w produktach dopuszczonych do obrotu na podstawie decyzji poszczególnych krajów (w wyniku procedur europejskich lub procedury narodowej), wyniki PSUSA są publikowane jak wyżej, dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie. W przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie decyzji krajowych wyniki PSUSA publikowane są w Rejestrze Komisji Europejskiej (Community Register) jako decyzje KE w zakładce: *Procedures for nationally authorised medicinal products* (produkty narodowe zawierające taką samą substancję czynną jak produkty centralne).

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.

#### **Aclidinium bromide (PSUSA/00009005/201601)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych **Bre-taris Genuair** i **Eklira Genuair**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną bromek aklidyny. Produkty te stosowane są jako wziewne leki rozszerzające oskrzela w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać informację o reakcji anafilaktycznej, która może wystąpić z nieznaną częstością występowania.

#### **Agomelatine (PSUSA/00000071/201602)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych **Thyma-**

**nax** i **Valdoxan**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną agomelatynę, wskazaną w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Skuteczność produktu w zatwierdzonym wskazaniu pozostaje niezmienną.

Zmiana polega na dodaniu w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL ostrzeżenia dotyczącego stosowania agomelatyny u pacjentów z zaburzeniem spowodowanym spożywaniem alkoholu, leczenie tych pacjentów można zalecać tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka, ponieważ występuje u nich większe ryzyko poważnego zwiększenia aktywności aminotransferaz wywołanego przez agomelatynę. Ponadto w punkcie 4.8 ChPL należy dodać do działań niepożądanych akatyżję z częstością występowania „rzadko” oraz zaktualizować częstotliwości występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych.

#### **Albiglutide (PSUSA/00010175/201603)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Eperzan**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną albiglutyd. Produkt ten jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w celu poprawienia utrzymywania pożądanego stężenia glukozy we krwi (kontroli glikemii).

Zmiana polega na dodaniu w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych zmniejszonego łaknienia, które może wystąpić z nieznaną częstością występowania. Ponadto należy zaktualizować informacje dotyczące nadwrażliwości w ulotce dla pacjenta o informacje o typowych objawach uogólnionej reakcji alergicznej (miejscowa lub uogólniona wysypka, zaczerwienienie lub swędzenie skóry i trudności w oddychaniu) w celu zachowania spójności z ChPL.

#### **Apremilast (PSUSA/00010338/2016030)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Otezla**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną apremilast (podawany doustnie inhibitor fosfodiesterazy), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów.

Zmiana polega na dodaniu w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych depresji z częstością występowania „często” oraz myśli i zachowań samobójczych z częstością występowania „niezbyt często”. Ponadto w punkcie 4.4 należy dodać ostrzeżenie, że

w przypadku pacjentów zgłaszających występowanie w przeszłości lub obecnie objawów psychicznych, lub jeśli planowane jest jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać objawy psychiczne, należy starannie ocenić ryzyko i korzyści związane z rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia apremilastem. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie zmiany zachowania lub nastroju oraz występowanie myśli samobójczych. Jeśli u pacjenta pojawiły się lub nasiliły objawy psychiczne, występują myśli samobójcze lub miały miejsce próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia apremilastem.

### **Betaine anhydrous** (PSUSA/00000390/201602)

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cystadane**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bezwodną betainę, stosowanego w leczeniu wspomagającym homocystynurii obejmującym następujące niedobory lub defekty enzymatyczne: beta-syntazy cystationinowej (CBS); reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolanowej (MTHFR); metabolizmu koenzymu kobalaminy (cbl).

Zmiana dotyczy punktu 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania) ChPL w celu zmiany zalecanego dawkowania. Zalecana całkowita dawka dobową to 100 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych. Niemniej jednak, dawka powinna być dobierana indywidualnie w zależności od stężenia homocysteiny i metioniny w osoczu. U niektórych pacjentów osiągnięcie celów terapeutycznych wymagało stosowania dawek wyższych niż 200 mg/kg mc./dobę. Podczas zwiększania dawek należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem CBS, ze względu na ryzyko rozwoju hipermetioninemii. U tych pacjentów należy również ściśle monitorować stężenie metioniny.

### **Bosutinib** (PSUSA/00010073/201603)

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Bosulif**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną bosutinib (w postaci jednowodnej), inhibitora kinazy tyrozynowej. Bosulif jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z przewlekłą białaczką szpikową.

Zmiana polega na dodaniu w punkcie 4.8 ChPL do działań niepożądanych zespołu Stevensa–Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka (częstość występowania „nieznana”) oraz zespołu rozpadu guza (czę-

stość występowania „rzadko”) i na wprowadzeniu odpowiedniego ostrzeżenia na ten temat w punkcie 4.4. ChPL.

### **Brimonidine** (PSUSA/00010093/201602)

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mirvaso**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną brymonidynę. Miejscowo winian brymonidyny 3 mg/g w postaci żelu do stosowania na skórę (Mirvaso) jest wskazany w objawowym leczeniu rumienia skóry twarzy w trądziku różowatym u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych bladeść skóry w miejscu aplikacji leku z częstością występowania „często”.

### **Cabozantinib** (PSUSA/00010180/201603)

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Cometriq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kabozantinib. Lek Cometriq jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzenia słupowego.

Zmiana dotyczy punktu 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) ChPL i polega na dodaniu ostrzeżenia o ryzyku interakcji typu lek-lek pomiędzy kabozantinibem, a warfaryną oraz o konieczności monitorowania INR (czynnik oceniający sprawność zewnątrzopłucznego układu aktywacji protrombiny) w przypadku łącznego stosowania obu tych leków.

### **Cinacalcet** (PSUSA/00000756/20160)

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Mimpara**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną cynacalcet. Produkt Mimpara jest wskazany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych przewlekle dializą.

Zmiana dotyczy punktu 4.5 ChPL i polega na dodaniu informacji o stosowaniu cynacalcetu z dekstrometorfanem – wielokrotne dawki 50 mg cynacalcetu zwiększały AUC dekstrometorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) 11-krotnie u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

### **Dulaglutide (PSUSA/00010311/201603)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Trulicity**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną dulaglutyd.

Dulaglutyd należy do rodziny związków podobnych do glukagonu typu 1. Produkt Trulicity jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii, gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie są wystarczające.

Zmiana dotyczy dodania w punkcie 4 (Możliwe działania niepożądane) ulotki dla pacjenta (w celu zachowania jej spójności z ChPL) uogólnionej reakcji alergicznej (np. obrzęk, swędząca wysypka skórna (pokrzywka)) z częstością występowania „niezbyt często”.

### **Fingolimod (PSUSA/00001393/201602)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Gilenya**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fingolimod. Produkt Gilenya jest stosowany w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności.

Zmiana dotyczy punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać do działań niepożądanych małopłytkowość (częstość występowania „niezbyt często”) oraz mięsak Kaposiego (częstość występowania „nieznana”).

### **Florbetaben <sup>18</sup>F (PSUSA/00010094/201602)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Neura-Ceq**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną florbetaben (<sup>18</sup>F), radiofarmaceutyku wskazanego do pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) do przetwarzania obrazu gęstości płytek neurotycznych z β-amyloidu w mózgach dorosłych pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, w celu zdiagnozowania choroby Alzheimera (AD) i innych przyczyn zaburzeń poznawczych.

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 5.2 (Właściwości farmakokinetyczne) ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ostrzeżenie dotyczące wychwytu promieniowania w kościach. Z powodu bardzo krótkiego okresu półtrwania <sup>18</sup>F florbetabenu (ok. 110 minut) wychwyt tego związku w kościach ma prawdopodobnie ograniczone znaczenie kliniczne i jest zasadniczo związany z poziomem ryzyka porównywalnym z obserwowanym w przypadku „normalnej” biodystrybucji leku. Jednakże fałszywy sygnał wynikający

z nieswoistego wychwytu w kościach twarzy może doprowadzić do nieprawidłowej interpretacji obrazu.

### **Ingenol mebutate (PSUSA/00010035/201601)**

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Picato**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ingenolu mebutynian, wskazanego w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych. Działanie leku wiąże się z indukcją śmierci komórek w obrębie zmiany miejscowej oraz z pobudzaniem odpowiedzi zapalnej, charakteryzującej się miejscowym wytwarzaniem prozapalnych cytokin i chemokin oraz gromadzeniem się komórek immunokompetentnych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania do działań niepożądanych bliznowacenia w miejscu aplikacji z częstością występowania „rzadko”.

### **Levetiracetam (PSUSA/00001846/201511)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lewetyracetam, w tym produktu **Keppra**, dopuszczonego do obrotu centralnie, stosowanego jako lek przeciwpadaczkowy.

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać do działań niepożądanych ostre uszkodzenie nerek i rhabdmiolizę/wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej z częstością występowania „rzadko”. Ponadto należy wprowadzić ostrzeżenia dotyczące zaburzeń składu krwi (neutropenia, agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość i pancytopenia) związanych z podawaniem lewetyracetamu, występujących głównie na początku leczenia. Zaleca się badanie morfologii krwi u pacjentów znacznie osłabionych, z gorączką, nawracającymi infekcjami lub zaburzeniami krzepnięcia krwi.

### **Lomitapide (PSUSA/00010112/201601)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Lojuxta**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną lomitapid, wskazanego do stosowania jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów i diety niskotłuszczowej, z jednoczesnym stosowaniem aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) lub bez niej, u dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 4.8 ChPL i polega na dodaniu ostrzeżenia o ryzyku występowania odwodnienia podczas stosowania lomitapidu oraz wymienienia jako działania niepożądane ból mięśni i łysienie z częstością występowania „nieznana”.

#### **Nalmefene (PSUSA/00010120/201602)**

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 punktu 2 (Informacje ważne przed zastosowaniem leku Selincro) ulotki dołączonej do opakowania i polega na dodaniu metadonu i buprenorfiny jako przykładów substancji opioidowych, dla których istnieją przeciwwskazania.

#### **Paclitaxel albumin (PSUSA/00010123/201601)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Abraxane**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą. Produkt leczniczy Abraxane w monoterapii jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby nowotworowej w takim stadium okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami. Ponadto w połączeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych, a w połączeniu z karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

Zmiana dotyczy punktu 4.5 ChPL i polega na dodaniu ostrzeżenia, aby zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu jednocześnie z klopidogrelem posiadającym właściwości hamujące izoenzym CYP2C8 cytochromu P450.

#### **Pregabalin (PSUSA/00002511/201601)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych **Lyrica** i **Pregabalin Pfizer**, dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną pregabalinę. Pregabalina jest pochodną kwasu gamma-

aminomasłowego (GABA), stosowaną w produktach leczniczych (**Lyrica** i **Pregabalin Pfizer**) w leczeniu: bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u dorosłych oraz w leczeniu wspomagającym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione; uogólnionych zaburzeń lękowych u dorosłych.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.9 (Przedawkowanie) ChPL w celu dodania informacji o zgłaszanych przypadkach napadów padaczkowych występujących po przedawkowaniu pregabaliny.

#### **Ruxolitnib (PSUSA/00010015/201602)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Jakavi**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ruksolitnib, stosowanego w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (przewlekłym idiopatycznym włóknieniem szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwieńcą prawdziwą albo nadpłytkowością samoistną.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu dodania ostrzeżeń, że u pacjentów stosujących ruksolitnib obserwowano przypadki zakażeń oportunistycznych i wzrost parametrów lipidowych. Należy również dodać zalecenia dotyczące monitorowania stężenia lipidów i leczenia dyslipidemii zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

#### **Tegafur/gimeracil/oteracil (PSUSA/00002875/201601)**

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Teysuno**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną tegafur, gimeracyl i oteracyl (w postaci soli jednopotasowej).

Teysuno (połączenie trzech substancji aktywnych tegafur, gimeracyl i oteracyl) jest doustnym fluoropirymidynowym przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Tegafur to prolek, który po absorpcji jest przekształcany w substancję przeciwnowotworową 5-fluorouracyl (5-FU). Gimeracyl jest natomiast inhibitorem dehydrogenazy dihydropirymidynowej odpowiedzialnej za rozkład 5-FU w organizmie. Z kolei oteracyl fosforyluje 5-FU, przez co zmniejsza jego toksyczność w prawidłowej błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Produkt Teysuno jest wskazany do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych pacjentów.

Zmiana dotyczy punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać do tabelarycznego zestawienia działań niepożądanych – niedobór komórek macierzystych rąbka rogówki, w miejscu dotyczącym chorób rogówki.

#### Vismodegib (PSUSA/00010140/201601)

Procedura dotyczyła produktu leczniczego **Erivedge**, dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną vismodegib, stosowanego w leczeniu objawowym raka podstawnokomórkowego z przerzutami oraz miejscowo w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niepełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, w celu doprecyzowania aktualnych ostrzeżeń, dotyczących przepisywania oraz ograniczeń wydawania leku kobietom zdolnym do zajścia w ciążę, poprzez określenie, że dzień uzyskania negatywnego wyniku testu ciążyowego powinien być liczony jako dzień 1.

### 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 w okresie od października do grudnia 2016 r.

Jeżeli wspólna ocena PSUR (PSUSA) dotyczy tylko substancji czynnych produktów dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, wyniki tych procedur razem z tłumaczeniami rekomendacji w narodowych językach są publikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w zakładce: *Home>Find medicine>Human medicines >Periodic safety update report single assessments*.

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.

#### Antithrombin III (PSUSA/00003159/201512)

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną antytrombinę III (AT III), wskazaną w profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w nabytym i wrodzonym niedoborze antytrombiny.

Zmiana dotyczy punktu 4.4 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ostrzeżenia o dostępnych danych dotyczących stosowania antytrombiny III w leczeniu wcześniaków w niezatwierdzonym wskazaniu – zespół ostrej niewydolności oddechowej (z ang. *Infant Respiratory Distress Syndrome*, IRDS), które sugerują zwiększone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego i śmiertelności przy braku wykazania korzystnego efektu.

#### Alprostadil (PSUSA/00000110/201601)

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną alprostadyl (stosowany w zaburzeniach erekcji).

Alprostadil jest syntetyczną prostaglandyną E1. Działanie leku polega na zmniejszeniu napięcia błony mięśni gładkich i rozszerzeniu tętnic.

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 4.8 ChPL produktów zawierających alprostadyl (stosowany w zaburzeniach erekcji), podawanych do ciał jamistych (brak zaleceń dla produktów leczniczych zawierających alprostadyl do podawania do cewki moczowej i miejscowego stosowania). Zgodnie z zaleceniami, konieczne jest wprowadzenie poprawek dotyczących zachowania większej ostrożności podczas stosowania takich produktów u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz udaru naczyniowego mózgu, a także występowania działań niepożądanych „niedokrwienie mięśnia sercowego” i „udar naczyniowy mózgu” z częstością „częstość nieznana”.

#### Bendamustine hydrochloride (PSUSA/00003162/201601)

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorowodurek bendamustyny, stosowany w terapii nowotworów układu chłonnego.

Zmiana dotyczy punktów 4.8 i 4.4 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy zaktualizować w punkcie 4.8 ChPL informacje o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, wynikających ze stosowania

produktu leczniczego zawierającego chlorowoderek bendamustyny: zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B); zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*; pancytopenia; niewydolność szpiku kostnego; ból głowy; zawroty głowy; migotanie przedsionków; zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka; niewydolność nerek; zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa. W punkcie 4.4 ChPL zalecono zmianę w ostrzeżeniach, dotyczących zespołu rozpadu guza, zakażeń oportunistycznych oraz reakcji skórnych. Ponadto w punkcie 4.4 dodano ostrzeżenie dotyczące ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

#### **Bilastine (PSUSA/00003163/201603)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bilastynę.

Substancja ta jest wykorzystywana jako lek przeciw-histaminowy II generacji w celu objawowego leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki.

Zmiana dotyczy punktów 4.6 i 5.3 (Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie) ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać w tych punktach informacje o wynikach badań laktacji u szczurów – „*W badaniu laktacji bilastynę wykryto w mleku karmiących samic szczurów, którym podano doustnie pojedynczą dawkę (20 mg/kg mc.). Stężenia bilastyny w mleku były w przybliżeniu połową stężenia stwierdzanego w osoczu matki. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane*”.

#### **Botulinum neurotoxin type A (150 kD) (PSUSA/00009084/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną neurotoksynę botulinową typu A (150 kD), wolną od białek kompleksujących.

Toksyna botulinowa, produkowana przez bakterie *Clostridium botulinum*, blokuje transmisję cholinergiczną w połączeniach nerwowo-mięśniowych przez hamowanie uwalniania acetylocholin. Neurotoksyna botulinowa typu a (150 kD), wolna od białek kompleksujących jest dopuszczona w leczeniu: kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi), spastyczności kończyn górnych po udarze, zmarszczek gładziny czoła i kurczy łapek (bocznych zmarszczek około oczodołowych).

Zmiana polega na zwolnieniu z obowiązku przygotowywania przez podmiot odpowiedzialny materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów. Uznano, że nie są one już potrzebne.

#### **Botulinum toxin A - haemagglutinin complex (PSUSA/00000427/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną toksynę botulinową typu A w kompleksie białkowym z hemaglutyniną.

Powyższy przegląd PSUR dotyczył podsumowania informacji, dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne, na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności produktów: **Dysport** (pod różnymi nazwami) i **Azzalure**.

Wskazaniami do stosowania produktu Dysport są: dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u chodzących dzieci w wieku dwóch lat i starszych z porażeniem mózgowym dziecięcym, kurczowy kręcz szyi u dorosłych, kurcz powiek u dorosłych, połowiczny kurcz twarzy u dorosłych, spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych, nadmierna potliwość pach.

Produkt leczniczy Azzalure jest wskazany w celu tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych lub silnych zmarszczek gładziny czoła, zmarszczek i w okolicy bocznej kąta oka (typu kurze łapki).

Zmiana polega na zwolnieniu z obowiązku przygotowywania przez podmiot odpowiedzialny materiałów edukacyjnych dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów. Uznano, że nie są już one potrzebne.

#### **Botulinum toxin A (PSUSA/00000426/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną toksynę botulinową typu A. Jest to dwudziesty czwarty PSUR dla tego typu toksyny botulinowej (oczyszczony kompleks neurotoksyny), zwanej dalej toksyną botulinową A (BOTOX i BOTOX COSMETIC również dostępne w sprzedaży w Unii Europejskiej jako VISTABEL/VISTABEX).

Wskazania do stosowania toksyny botulinowej typu A mogą różnić się w zależności od kraju i dotyczą w przypadku produktu BOTOX m.in. leczenia zaburzeń: neurologicznych, czynności pęcherza moczowego, skóry i jej przydatków.

Natomiast wskazania dla BOTOX COSMETIC obejmują tymczasową poprawę wyglądu umiarkowanych

lub silnych zmarszczek gładziny czoła, i w okolicy boczego kąta oka (typu kurze łapki) traktowanych osobno lub jednocześnie.

Zmiana polega na zwolnieniu z obowiązku przygotowywania przez podmioty odpowiedzialne materiałów edukacyjnych dla pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów. Uznano, że nie są już one potrzebne.

### **Bupropion (PSUSA/00000461/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną bupropion.

Bupropion w postaci o natychmiastowym / przedłużonym / zmodyfikowanym uwalnianiu jest wskazany w leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych u dorosłych, jak również jako pomoc w rzucaniu palenia, w połączeniu ze wsparciem motywacyjnym, u dorosłych pacjentów uzależnionych od nikotyny.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać hiponatremię jako działanie niepożądane występujące z częstością „częstość nieznana”.

### **Carboplatin (PSUSA/00000559/201601)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną karboplatinę, związku koordynacyjnego platyny o właściwościach przeciwnowotworowych, wskazanym w leczeniu zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego i drobnokomórkowego raka płuc. Jest analogiem cisplatyny o podobnym działaniu (hamuje syntezę DNA, tworząc międzyłańcuchowe i wewnątrzłańcuchowe wiązania poprzeczne DNA).

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.4 należy dodać ostrzeżenia na temat ryzyka wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, choroby żyłno-okluzyjnej, wtórnej białaczki, a także zespołu rozpadu guza. Zespół rozpadu guza powinien zostać również dodany w punkcie 4.8 jako działanie niepożądane leku z częstością „nieznana”.

### **Cefoperazone (PSUSA/00000597/201601)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cefoperazon.

Cefoperazon jest półsyntetyczną cefalosporyną trzeciej generacji, antybiotykiem do stosowania pozajelitowego. Cefoperazon wykazuje silną aktywność in vitro w stosunku do szerokiego spektrum bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, działanie bakte-

riobójcze cefoperazonu jest wynikiem hamowania syntezy ściany komórkowej.

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.4 należy wprowadzić ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia krwotoku, a w punkcie 4.8 dodać krwotok (w tym prowadzący do zgonu) jako działanie niepożądane o częstości występowania „nieznana”.

### **Cefoperazone/sulbactam (PSUSA/00000598/201601)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną połączenie cefoperazonu z sulbaktamem.

Cefoperazon sodowy w połączeniu z sulbaktamem sodowym jest produktem złożonym zawierającym półsyntetyczny antybiotyk cefalosporynowy trzeciej generacji i inhibitor beta-laktamazy. Produkt ten posiada aktywność in vitro o szerokim spektrum działania przeciwko bakteriom tlenowym, beztlenowym, Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Podobnie jak w przypadku innych cefalosporyn, działanie bakteriobójcze cefoperazonu jest wynikiem hamowania syntezy ściany komórkowej. Sulbaktam sodowy inaktywuje beta-laktamazy i przywraca aktywność cefoperazonu wobec szczepów produkujących beta-laktamazy. Sulbaktam sodowy w monoterapii nie wykazuje istotnego działania przeciwbakteryjnego wobec większości drobnoustrojów, jedynie w stosunku *Neisseriaceae* i *Acinetobacter*.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.4 należy wprowadzić ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia krwotoku, a w punkcie 4.8 dodać krwotok (w tym prowadzący do zgonu) jako działanie niepożądane o częstości „nieznanej”.

### **Dexamethasone (PSUSA/00000973/201601)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną deksametazon (za wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej).

Deksametazon jest syntetycznym kortykosteroidem o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Produkty zawierające deksametazon (za wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej) są dopuszczone do obrotu jako preparaty do stosowania doustnego oraz pozajelitowego, a także jako preparaty do stosowania na skórę i oczy.

**Produkty w postaci do stosowania na skórę i do oczu**

Zmiana dotyczy punktów 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami, należy dodać ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zespołu Cushinga i (lub) zahamowania czynności nadnerczy u predysponowanych pacjentów, oraz informacje, że interakcje z inhibitorami CYP3A4 (w tym rytonawirem) mogą zwiększać to ryzyko. Ponadto zespół Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy należy dodać do działań niepożądanych z nieznaną częstością występowania.

**Produkty w postaci do stosowania doustnego oraz pozajelitowego**

Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy dodać ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Ponadto do działań niepożądanych należy dodać centralną retinopatię surowiczą z nieznaną częstością występowania.

**Dorzolamide (PSUSA/00003168/201602)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną dorzolamid (silny inhibitor dehydratazy (anhydrazy) węglanowej z grupy sulfonamidów). Dorzolamid jest stosowany miejscowo w okulistyce w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Zmiana dotyczy punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami, należy dodać ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych: duszności i uczucia ciała obcego w oku z nieznaną częstotliwością występowania.

**Doxazosin (PSUSA/00001169/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną doksazosynę, będącą wybiórczym antagonistą receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Doksazosyna może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z diuretykami lub beta-adrenergicznymi środkami blokującymi. Doksazosyna jest również stosowana w leczeniu objawów klinicznych łagodnego przerostu gruczołu krokowego i związanego z nim zmniejszonego przepływu moczu.

Zmiana dotyczy punktu 4.4 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy wprowadzić ostrzeżenie o zagrożeniach związanych z wystąpieniem działania niepożądanego dla doksazosyny – priapizmu (długotrwałego wzwodu prącia) oraz konieczności kontaktu z lekarzem w celu zastosowania natychmiastowego leczenia.

**Gabapentin (PSUSA/00001499/201602)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną gabapentynę. Przegląd obejmował ocenę PSUR referencyjnego produktu leczniczego (Neurontin) zawierającego gabapentynę.

Gabapentyna jest lekiem przeciwpadaczkowym, będącym agonistą kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Wskazaniami do stosowania gabapentyny są: monoterapia lub terapia wspomagająca napadów częściowych prostych albo złożonych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dorosłych i dzieci po 12 roku życia oraz leczenie wspomagające napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dorosłych i dzieci po 6 roku życia. Ponadto gabapentynę można stosować w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem polineuropatii cukrzycowej lub neuralgii po przebytych półpaścu.

Zmiana dotyczy punktów 4.4 i 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami należy wprowadzić ostrzeżenie, że gabapentyna może powodować reakcje anafilaktyczne. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w zgłaszanych przypadkach obejmowały: trudności w oddychaniu, obrzęk warg, gardła i języka oraz niedociśnienie tętnicze (w nagłych przypadkach z koniecznością leczenia). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów anafilaksji odstawili gabapentynę i natychmiast skorzystali z pomocy medycznej. Ponadto w punkcie 4.8 należy dodać do działań niepożądanych reakcje anafilaktyczne z częstością występowania „nieznana” oraz pobudzenie z częstością występowania „niezbyt często”.

**Granisetron (PSUSA/00001568/201602)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną granisetron (w postaciach innych niż system transdermalny).

Granisetron jest wysoce selektywnym antagonistą receptorów 5-hydroksytryptaminy (5HT<sub>3</sub>), oraz silnym środkiem przeciwwymiotnym. Granisetron stosuje się u dorosłych i dzieci powyżej 2 roku życia, w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych innymi metodami leczenia, jak chemioterapia lub radioterapia nowotworów.

Zmiana dotyczy punktów 4.4, 4.5 i 4.8. Zgodnie z zaleceniami, należy dodać ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zespołu serotoninowego w związku ze stosowaniem antagonistów 5HT<sub>3</sub> w monoterapii, ale przeważnie w połączeniu z innymi lekami serotoni-



nergicznymi (w tym SSRI i SNRI). Ponadto zespół serotoninowy należy dodać do działań niepożądanych z częstością występowania „niezbyt często”.

#### **Hydromorphone (PSUSA/00001686/201511)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną hydromorfon, wskazanych w leczeniu ciężkiego bólu, którego nie można uśmierzyć innymi analgetykami.

Zmiana dotyczy punktu 4.6 (Wpływ na płodność, ciążę i laktację) ChPL. Należy dodać ostrzeżenie, że długie stosowanie hydromorfonu podczas ciąży może prowadzić do noworodkowego zespołu abstynencyjnego (objawy odstawienia środków uzależniających).

#### **Paclitaxel (PSUSA/00002264/201512)**

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną paklitaksel. Substancja ta należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych taksoidami lub taksanami. Działanie tej grupy preparatów polega na ograniczeniu podziałów komórkowych poprzez wpływ na strukturę cytoszkieletu komórki.

Zmiana dotyczy punktów 4.5 i 4.8 ChPL. W punkcie 4.5 należy dodać ostrzeżenie by zachować szczególną ostrożność podczas równoległego stosowania leków wpływających na aktywność izoenzymu 3A4 lub 2C8 cytochromu P450 (indukujących i hamujących enzymy). Leki te mogą wpływać na metabolizm preparatu i nasilać jego działanie toksyczne lub hamować jego działanie. W punkcie 4.8 należy wzmocnić dotychczasowe brzmienie ostrzeżenia dotyczącego łysienia i dodać do działań niepożądanych rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.

#### **Rabies vaccine (PSUSA/00009277/201603)**

Procedura dotyczyła przeglądu okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dla szczepionki przeciw wścieklicznie. Podczas przeglądu podsumowano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania zebrane z raportów PSUR dla szczepionki przeciw wścieklicznie wytwarzanej na oczyszczonych komórkach zarodków kurzych, szczepionki przeciw wścieklicznie wytwarzanej w hodowli linii ludzkich komórek diploidalnych oraz szczepionki przeciw wścieklicznie wytwarzanej na oczyszczonych komórkach Vero.

Szczepionka przeciw wścieklicznie jest wskazana

w zapobieganiu wścieklicznie u dzieci i dorosłych. Może być stosowana przed i po ekspozycji, jako szczepienie pierwotne lub jako dawka przypominająca.

Zmiana dotyczy punktu 4.4 ChPL szczepionki przeciw wścieklicznie wytwarzanej w hodowli linii ludzkich komórek diploidalnych oraz szczepionki przeciw wścieklicznie wytwarzanej na oczyszczonych komórkach Vero (brak zaleceń dla szczepionki przeciw wścieklicznie wytwarzanej na oczyszczonych komórkach zarodków kurzych). Należy dodać ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia reakcji związanych z łąkiem przed iniekcją, w tym reakcji wazowagalnych (omdlenie), hiperwentylacji lub reakcji związanych ze stresem. Nie ma konieczności wprowadzania zmian w ulotce dołączonej do opakowania.

#### **Testosterone (PSUSA/00002907/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną testosteron (wszystkie postaci oprócz przeznaczonych do stosowania miejscowego i undecylanu testosteronu do wstrzykiwań).

Testosteron należy do rodziny hormonów zwanej androgenami. Produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną testosteron są wykorzystywane przede wszystkim w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim.

Zmiana dotyczy punktu 4.4 ChPL. Należy zamieścić ostrzeżenie dotyczące konieczności zachowania ostrożności podczas stosowania testosteronu u pacjentów z trombofilią, ze względu na możliwość występowania incydentów zakrzepowych. W tym punkcie powinny być również zamieszczone wszystkie ostrzeżenia dotyczące zaburzeń krzepnięcia.

#### **Testosterone (PSUSA/00002908/201512)**

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną testosteron (do stosowania miejscowego). Przegląd obejmował produkty lecznicze głównie w postaci żeli przezskórnych i innych systemów transdermalnych.

Testosteron należy do rodziny hormonów zwanej androgenami. Produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną testosteron są wykorzystywane przede wszystkim w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL. W punkcie 4.4 należy zamieścić ostrzeżenie dotyczące konieczności zachowania ostrożności podczas sto-

sowania testosteronu u pacjentów z trombofilią, ze względu na możliwość występowania incydentów zakrzepowych. W tym punkcie powinny być również zamieszczone wszystkie ostrzeżenia dotyczące zaburzeń krzepnięcia.

### Testosterone undecanoate (PSUSA/00010161/201512)

Procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną undecylan testosteronu (do wstrzykiwań).

Undecylan testosteronu jest estrem naturalnie występującego androgenu, testosteronu, który jest uwalniany przez odszczepienie łańcucha bocznego. Jest wskazany w testosteronowej terapii zastępczej w pierwotnym i wtórnym hipogonadyzmie męskim.

Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL. Należy zamieścić ostrzeżenie o konieczności zachowania ostrożności podczas stosowania testosteronu u pacjentów z trombofilią, ze względu na możliwość występowania incydentów zakrzepowych. W tym punkcie powinny być również zamieszczone wszystkie ostrzeżenia dotyczące zaburzeń krzepnięcia.

### Triamcinolone (PSUSA/00010292/201603)

Procedura dotyczyła przeglądu okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dla produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną triamcynolon (postacie do podania śródgałkowego).

Triamcynolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, stosowanym jako środek przeciwzapalny w leczeniu różnych chorób oczu.

Zmiana dotyczy punktu 4.8 ChPL. Zgodnie z zaleceniami, należy w tym punkcie usunąć informacje o działaniu niepożądanym – zatorze tętnicy siatkówki z częstością występowania określoną jako niezbyt często lub jakkolwiek inną.

### Wyniki procedur podziału pracy PSUR (PSUR worksharing procedures) opublikowane na stronie CMDh w okresie od października do grudnia 2016 r.

Informacje o wynikach procedur PSUR WS można znaleźć na stronie CMDh w zakładce: *Home > Human > Medicines > CMDh > Pharmacovigilance > PSUR > Outcome of informal PSUR worksharing procedures*

Należy jednak pamiętać, że informacje zamieszczone

w tym miejscu dotyczą procedur, dla których data zakończenia zbierania danych do opracowania dokumentu wypadła pomiędzy 1 kwietnia 2013 r. a 31 sierpnia 2014 r., tak więc wartość nadrzędną nad nimi będą miały informacje opublikowane w ramach PSUSA (DLP po 31 sierpnia 2014) dla tych substancji czynnych.

### Human coagulation factor VIII inhibitor bypassing fraction (AT/H/PSUR/0043/002)

Procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną koncentraty ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 01 lutego 2014 r. do 31 stycznia 2015 r. Przegląd obejmował dane zebrane dla produktu FEIBA: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 25 i 50 U/ml).

Czynnik VIII (czynnik przeciwhemofilowy A) jest białkiem osocza, niezbędnym do prawidłowego krzepnięcia. W osoczu występuje w kompleksie z czynnikiem von Willebranda (vWf). Czynnik VIII uzyskiwany jest z puli osocza wielu dawców po uprzednim przebadaniu w kierunku nosicielstwa HBsAg, obecności przeciwciał anti-HCV i przeciwciał anti-HIV. W trakcie przygotowywania koncentratu czynnika VIII stosowane są różne metody (np. inaktywacja cieplna, metody chemiczne) mające na celu inaktywację wirusów i zmniejszenie ryzyka przeniesienia chorób zakaźnych. Czynnik VIII jest również wytwarzany z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej. Stosowany jest w profilaktyce i leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi na skutek wrodzonego (hemofilia A) lub nabytego niedoboru czynnika VIII oraz leczeniu choroby von Willebranda (preparaty zawierające czynnik VIII i vWf) z niedoborem czynnika VIII.

W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania koncentratów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII pozostaje niezmienny, w związku z czym na chwilę obecną nie ma rekomendacji do zmian w ChPL i ulotce. Podmiot odpowiedzialny Baxter będzie nadal monitorował, u pacjentów stosujących produkt leczniczy FEIBA w monoterapii oraz w połączeniu z vWF, występowanie przypadków nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, braku efektu, zakażeń i zdarzeń związanych z chorobami zakaźnymi oraz wszystkie reakcje niepożądane dotyczące pacjentów pediatrycznych.

### Meloxicam (FR/H/PSUR/0001/002)

Procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną meloksykam i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 10 lipca 2010 r. do 09 lipca 2013 r.

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, pochodną kwasu enolowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym (hamuje biosyntezę prostaglandyn, znanych mediatorów zapalenia).

W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających meloksykam pozostaje niezmienny, w związku z czym na chwilę obecną nie ma rekomendacji do zmian w ChPL i ulotce. Jednakże w związku ze zgłoszeniem, w analizowanym okresie, licznych działań niepożądanych uzgodniono tematy, które powinny być poddane ścisłemu monitorowaniu i przeglądowi w następnym PSUR: reakcje nadwrażliwości; ciężkie reakcje skórne; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, owrzodzenie, perforacja, krwawienie; upośledzenie płodności u kobiet.

### Pravastatin sodium + buffered aspirin (FR/H/PSUR/001/0004)

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną prawastatinę sodową w połączeniu z buforowaną aspiryną i obejmowała ocenę danych zebranych w okresie od 31 marca 2011 r. do 30 marca 2014 r. Przegląd obejmował dane zebrane dla produktu Pravadual (tabletki, 40 mg soli sodowej prawastatyny i 81 mg kwasu acetylosalicylowego).

Pravadual jest stosowany w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym śmierci, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub przemijającego incydentu niedokrwienia mózgu u pacjentów, którzy mają kliniczne objawy chorób układu sercowo-naczyniowego.

W świetle informacji zawartych w ocenianym PSUR, można przyjąć, że ogólny bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających prawastatinę sodową w połączeniu z buforowaną aspiryną pozostaje niezmienny, w związku z czym na chwilę obecną nie ma rekomendacji do zmian w ChPL i ulotce.

W okresie objętym danym PSUR, Pravadual był dostępny w sprzedaży tylko we Francji. Należy zauważyć, że od stycznia 2014 roku produkt ten nie jest już dostępny we Francji.

### Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe mają zastosowanie, gdy zachodzi potrzeba rozwiązania problemów dotyczących kwestii bezpieczeństwa czy też bilansu korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego lub grupy produktów leczniczych. Procedury takie mogą dotyczyć produktów będących w trakcie procesu dopuszczenia do obrotu oraz już zarejestrowanych.

Podczas takiej procedury, Europejska Agencja Leków, w imieniu Unii Europejskiej (UE), jest zobowiązana do przeprowadzenia oceny naukowej na podstawie otrzymanych danych dla konkretnego produktu leczniczego lub grupy produktów leczniczych, w celu wydania rekomendacji dla jednolitego stanowiska w całej UE.

Wszczęcie procedury arbitrażowej może zostać zapoczątkowane przez Komisję Europejską, państwo członkowskie lub przez firmę, która dostarcza dany produkt leczniczy na rynek z wielu różnych powodów, poczynając od obaw związanych z bezpieczeństwem grupy leków, poprzez brak porozumienia między państwami członkowskimi dotyczącego stosowania leku:

- Arbitraże związane z bezpieczeństwem są oceniane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), a następnie przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) lub, w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, przez grupę koordynacyjną ds. procedury wzajemnego uznania oraz procedury zdecentralizowanej (CMDh).
- Pozostałe arbitraże dotyczące produktów leczniczych stosowanych u ludzi są oceniane tylko przez CHMP.

Większość takich procedur kończy się wydaniem decyzji Komisji Europejskiej, prawnie wiążącej we wszystkich krajach UE.

Do procedur wyjaśniających/arbitrażowych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaliczamy:

- **Procedury na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE.** Ten rodzaj postępowania jest wszczynany, gdy państwo członkowskie lub Komisja Europejska uważa, że konieczne jest pilne działanie ze względu na kwestię bezpieczeństwa. Sytuacje, które mieszczą się w ramach tej procedury

obejmują rozważenie zawieszenia lub cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku, zakazu dostarczania leku lub istotnych zmian w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, takich jak wykreślenie wskazań, zmniejszenie zalecanej dawki lub nowe przeciwwskazania. Procedura znajduje zastosowanie również w przypadku problemów związanych z bezpieczeństwem klasy leków.

- **Procedury na podstawie art. 20 Rozporządzenia 726/2004/WE.** Ten rodzaj postępowania jest wszczynany dla produktów leczniczych, które zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedury scentralizowanej w przypadku kwestii jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności.
- **Procedury na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.** Ten typ postępowania jest wszczynany, kiedy wchodzi w grę interes Unii w następstwie problemów odnoszących się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leku lub grupy leków. Nie wszystkie procedury na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE są związane z problemami nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

### Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od października do grudnia 2016 r.

Na stronie EMA publikowana jest notyfikacja o rozpoczęciu arbitrażu wraz z jego harmonogramem oraz uzasadnienie wszczęcia procedury i podstawy naukowej, w zakładce *Home>Find medicine>Human medicines>Referrals*.

Natomiast decyzje Komisji Europejskiej, odnośnie m.in. procedur wyjaśniających, przyjęte w ostatnich sześciu miesiącach są publikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej (Community register) w zakładce: *Adopted Commission Decisions of the last six months*.

### Metformina i leki zawierające metforminę

W dniu 28 stycznia 2016 roku na wniosek Holandii wszczęto procedurę wyjaśniającą/arbitrażową dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawierających jako substancję czynną metforminę, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Metformina, stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami, jest uważana za lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 i powszechnie stosowana w UE.

Procedura wyjaśniająca została wszczęta w celu przeprowadzenia ponownej oceny poprawności obecnych

zaleceń dotyczących produktów zawierających metforminę w odniesieniu do jej stosowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, z uwzględnieniem dostępnych informacji na temat zagrożenia kwasicą mleczanową. Pacjenci ci stanowią bardzo dużą grupę osób, które obecnie mogą nie odnosić korzyści wynikających ze stosowania metforminy na obszarze Unii, ze względu na brak jednolitego stanowiska w tej sprawie.

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności Komitet CHMP stwierdził, że w przypadku produktów leczniczych zawierających metforminę korzyści wynikające z ich stosowania przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami, jednakże konieczne jest wprowadzenie odpowiednich zmian, dotyczących ich stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek, w drukach informacyjnych.

Zgodnie z opinią CHMP u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zagrożenie kwasicą mleczanową można zminimalizować przez wydanie wyraźnego zalecenia dotyczącego dawkowania, dodatkowe monitorowanie poziomu wskaźnika GFR przed leczeniem i w trakcie leczenia oraz aktualizację ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dołączonej do opakowania

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która wydała 12 grudnia 2016 r. ostateczną decyzję prawnie wiążącą we wszystkich państwach członkowskich UE.

#### Piśmiennictwo:

1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa\\_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d)
3. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/opracowania-dotycz%C4%85ce-bezpiecze%C5%84stwa-%E2%80%93-psur-3>
4. CMDh Standard Operating Procedure on the processing of PSUR single assessment for nationally authorised products, CMDh/322/2014/Rev. 2 May 2016
5. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0)
6. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral\\_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

## Informacja dotycząca możliwości zastosowania metforminy w leczeniu cukrzycy w grupie pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

*Information Concerning Use Of Metformin In The Treatment Of Diabetes In Patients With Moderately Reduced Kidney Function*

Izabela Domalewska-Pawluczuk

*Departament Rejestracji Produktów Leczniczych*

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) uznała, że leki zawierające metforminę mogą być stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 w grupie pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego GFR =30–59 ml/min).

Druki informacyjne dla leków zawierające metforminę zostaną uaktualnione w celu zweryfikowania obecnych przeciwwskazań oraz przedstawienia danych o dawkach, monitorowaniu i środkach ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W leczeniu cukrzycy typu 2 leki zawierające metforminę mogą być stosowane jako jedyne lub w połączeniu z innymi lekami łącznie z dietą i ćwiczeniami. (Zastosowanie tych leków łącznie z dietą oraz ćwiczeniami ma na celu poprawę stężenia glukozy (cukru) we krwi.)

Leki zawierające wyłącznie metforminę zarejestrowane zostały w UE na drodze procedury narodowej oraz procedur europejskich i sprzedawane są pod wieloma różnymi nazwami handlowymi.

Leki złożone zawierające w swoim składzie metforminę oraz inną substancję czynną (w jednej tabletkie) zostały zarejestrowane na drodze procedury scentralizowanej przez EMA. Są to:

- pioglitazon/metformina (Competact, Glubrava),
- dapagliflozyna/metformina (Ebymect, Xigduo),
- sitagliptyna/metformina (Efficib, Janumet, Ristfor, Velmetia),
- linagliptyna/metformina (Jentaducto),
- saksagliptyna/metformina (Komboglyze),
- alogliptyna/metformina (Vipdomet),
- kanagliflozyna/metformina (Vokanamet),

- wildagliptyna/metformina (Eucreas, Icandra, Zomarist);
- empagliflozyna/metformina (Synjardy);
- dodatkowo połączenie glibenklamidu i metforminy (Glucovance) zostało zarejestrowane w UE na drodze procedury narodowej oraz zdecentralizowanej.

W dniu 28 stycznia 2016 r. na wniosek Holandii rozpoczął się przegląd leków zawierających metforminę na mocy Art. 31 Dyrektywy 2001/83/WE.

Przeglądu dokonał Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął opinię EMA.

Powyższy przegląd dokonany został z powodu istniejących obaw, że obecne dowody naukowe nie uzasadniają przeciwwskazania do stosowania leków zawierających metforminę w grupie pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek. Obecnie informacje dotyczące tych leków różnią się w zależności od kraju oraz produktu leczniczego w obrębie UE i nie są spójne z rekomendacjami klinicznymi.

Wiadomo jest, że metformina może zwiększać ryzyko rzadkiego, lecz ciężkiego powikłania, zwanego kwasicą mleczanową. Powikłanie to występuje, gdy naturalnie wytwarzany kwas mlekowy gromadzi się we krwi szybciej niż może zostać z niej usunięty. Aktualna informacja na temat produktów leczniczych zawierających metforminę podaje, że nie mogą być one stosowane w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ są oni narażeni na większe ryzyko powstawania kwasicy mleczanowej, a ich nerki nie są w stanie usuwać metforminy wystarczająco skutecznie.

EMA po przeanalizowaniu literatury naukowej, danych klinicznych, badań epidemiologicznych oraz rekomendacji klinicznych uznała, że duża populacja pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek może odnieść korzyści ze stosowania metforminy. Odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania przed leczeniem tymi lekami oraz w trakcie leczenia mają na celu zminimalizowanie zwiększonego ryzyka u tych pacjentów. Dotychczasowe przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min) pozostaje bez zmian.

Konieczne będzie, aby firmy farmaceutyczne, które zajmują się sprzedażą leków zawierających metforminę, musiały ściśle monitorować i analizować przypadki kwasicy mleczanowej oraz zgłaszać je podczas okresowych przeglądów bezpieczeństwa w celu wychwycenia jakichkolwiek zmian w częstotliwości występowania tego działania niepożądanego.

Druki informacyjne dotyczące produktów leczniczych zawierających metforminę zostaną uaktualnione, tak aby znalazły się w nich nowe rekomendacje i aby ujednolicone zalecenia były przedstawiane wszystkim pacjentom w UE.

Opinia Komitetu CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

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

#### **Informacja dla pacjenta:**

1. W leczeniu cukrzycy typu 2 metformina może być stosowana jako jedyny lek lub w połączeniu z innymi lekami oraz z dietą i ćwiczeniami.
2. Dotychczas leki zawierające metforminę nie były zalecane pacjentom z zaburzeniem czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Obecnie rekomendacje uległy zmianie i zezwalają na ich stosowanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR=30–59 ml/min). Dawka metforminy powinna być dostosowana w zależności od czynności nerek pacjenta. Leki te nadal nie mogą być stosowane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min).
3. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może wystąpić zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej – rzadko występującego, ale ciężkiego działania

niepożądanego leków zawierających metforminę, wywołanego nagromadzeniem kwasu mlekowego we krwi. Jednak u pacjentów z jedynie umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ryzyko to może zostać zminimalizowane poprzez uważne dostosowanie dawki i monitorowanie, dzięki czemu pacjenci mogą odnieść korzyści, jakie daje leczenie tymi lekami.

4. Odwodnienie (znaczna utrata płynów ustrojowych) zwiększa ryzyko powstania kwasicy mleczanowej. Do odwodnienia może dojść w przypadku nasilonych wymiotów, biegunki, gorączki, ekspozycji na wysokie temperatury lub dostarczania do organizmu płynów w ilościach mniejszych niż zwykle. Należy wówczas na krótko przerwać stosowanie metforminy i zwrócić się do lekarza po dalsze wskazówki.
5. W przypadku jakichkolwiek pytań lub obaw związanych z leczeniem cukrzycy lub czynnością nerek należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

#### **Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej:**

1. Przegląd leków zawierających metforminę wykazał, że mogą one być stosowane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR=30–59 ml/min). Stosowanie u pacjentów z GFR <30 ml/min jest nadal przeciwwskazane. GFR powinien być oceniany przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku.
2. Należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zgodnie z zaleceniami dawkowania zawartymi w uaktualnionej informacji dotyczącej produktu. Druki informacyjne zawierają także czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej, które powinny być wzięte pod uwagę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.
3. W Europie dostępnych jest kilka leków złożonych w stałych dawkach zawierających metforminę. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, którzy stosują te produkty, należy rozważyć ograniczenia i skuteczność w związku z dawką drugiej substancji aktywnej w produkcie, możliwość dostosowania dawki oraz alternatywne zastosowanie dwóch oddzielnych leków.
4. Niektóre leki złożone w stałych dawkach nadal nie są rekomendowane u pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek, ponieważ druga substancja czynna w preparacie nie powinna być

u nich stosowana. Na przykład zestaw dapagliflozyna/metformina (Ebymect, Xigduo) nie jest zalecany u pacjentów z GFR <60ml/min; kanagliflozyna/metformina (Vokanamet) i empagliflozyna/metformina (Synjardy) nie są zalecane u pacjentów z GFR<45ml/min i nie powinny być wprowadzane do leczenia u pacjentów z GFR<60 ml/min.

5. Skutkiem tych najnowszych rekomendacji będzie harmonizacja w UE druków informacyjnych odnośnie stosowania metforminy u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz środków ostrożności w zakresie kwasicy mleczanowej.

**Materiały źródłowe:**

1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/10/news\\_detail\\_002620.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002620.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
2. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-25102016-r-w-sprawie-poszerzenia-zastosowania-metforminy-w-leczeniu-cukrzycy-o>

## **Informacja dotycząca potwierdzenia przez Europejską Agencję Leków (EMA) zalecenia dotyczącego konieczności przeprowadzania testów wykrywających wirusowe zapalenie wątroby typu B wśród pacjentów leczonych lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio**

*Information Concerning Confirmation By The European Medicines Agency (EMA) Recommendation To Screen For Hepatitis B All Patients Treated With Direct-Acting Antivirals*

Izabela Domalewska-Pawluczuk

*Departament Rejestracji Produktów Leczniczych*

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) potwierdziła swoje zalecenia dotyczące konieczności prowadzenia badań przesiewowych u wszystkich pacjentów w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem działających bezpośrednio leków przeciwwirusowych stosowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. Pacjenci, którzy zakażeni są jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B oraz C muszą być poddawani obserwacji oraz leczeniu zgodnie z obecnie istniejącymi wytycznymi klinicznymi w celu zminimalizowania ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B po podaniu leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim.

Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim są to leki stosowane w leczeniu przewlekłego (długotrwałego) wirusowego zapalenia wątroby typu C, które jest chorobą wątroby wywołaną przez wirusa zapalenia wątroby typu C. Działanie tych leków polega na blokowaniu aktywności białek odgrywających kluczową rolę w powstawaniu nowych wirusów zapalenia wątroby typu C.

W dniu 17 marca 2016 r. na wniosek Komisji Europejskiej na mocy art. 20 Rozporządzenia (WE) nr 726/2004 rozpoczął się przegląd leków przeciwwirusowych przeznaczonych do stosowania bezpośredniego w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w związku z możliwością reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B podczas ich stosowania. Przedmiotowy przegląd został następnie w dniu 14 kwietnia 2016 r. poszerzony o kwestie związane z ryzykiem wystąpienia nowotworu wątroby.

Ocenie poddane zostały następujące leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim stosowane w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C t.j. Daklinza (daklataswir), Exviera (dazabuwir), Harvoni (sofosbuwir/ledipaswir), Olysio (symeprewir), Sovaldi (sofosbuwir) oraz Viekirax (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir). Obecnie na terenie UE zostały zarejestrowane kolejne dwa leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim t.j. Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) i Zepatier (elbaswir/grazoprewir).

Powyższa ocena przeprowadzona została przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, działających w ramach EMA.

Komitet PRAC dokonał analizy przypadków nawrotu objawów przedmiotowych i podmiotowych nieaktywnego już zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacja) u pacjentów, którym podano leki przeciwwirusowe działające bezpośrednio przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. W wyniku ww. analizy stwierdził, że reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B jest wynikiem nagłego, spowodowanego leczeniem, ograniczenia liczebności wirusa zapalenia wątroby typu C (wiadomo, że zakażenia współtowarzyszące osłabiają aktywność wirusa zapalenia wątroby typu B) i brakiem aktywności leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B.

Komitet PRAC wydał zalecenie dotyczące umieszczenia w Charakterystyce Produktu Leczniczego ostrzeżenia dotyczącego reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.



Powyższe zalecenie poparł Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP), który jest odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, działający w ramach EMA.

Dodatkowo EMA dokonała przeglądu danych, z których wynika, że możliwe jest wystąpienie ryzyka wcześniejszego nawrotu nowotworu u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, którzy byli leczeni wcześniej w związku z nowotworem wątroby.

Ponadto Komitet CHMP potwierdził konieczność przeprowadzenia badań przez firmy farmaceutyczne w celu oceny ryzyka nawrotu nowotworu wątroby po podaniu leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim. Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących ryzyka występowania nowotworów wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i marskością wątroby (bliznowacenie wątroby), którzy otrzymują leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim.

Opinia Komitetu CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE.

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

**Informacja dla pacjenta:**

1. Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim (w tym Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax) stanowią skuteczne terapie przeciwko długotrwałemu wirusowemu zapaleniu wątroby typu C, które można stosować bez interferonów (leków, które mają potwierdzone uciążliwe działania niepożądane).
2. Jeżeli u pacjenta występuje również wirusowe zapalenie wątroby typu B, leki przeciwwirusowe działające bezpośrednio stosowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C mogą przywrócić aktywność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B może prowadzić do poważnych problemów z wątrobą.
3. Przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu zostanie u pacjenta przeprowadzone badanie w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby typu B, aby sprawdzić, czy występuje ryzyko reaktywacji tej choroby.

4. Jeżeli u pacjenta występuje zarówno wirusowe zapalenie wątroby typu B, jak i C, lekarz prowadzący będzie pacjenta starannie obserwował w trakcie i po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim. Pacjent może również otrzymać leczenie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
5. Jeżeli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, należy poinformować o tym swojego lekarza. W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości związanych z leczeniem, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

**Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej:**

1. U pacjentów z towarzyszącym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C otrzymujących leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (z ciężkimi następstwami). Częstość występowania takich reaktywacji wydaje się być mała.
2. Uważa się, że reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B jest wynikiem nagłego, spowodowanego leczeniem, ograniczenia liczebności wirusa zapalenia wątroby typu C (ponieważ wiadomo, że zakażenia współtowarzyszące osłabiają aktywność wirusa zapalenia wątroby typu B) i braku aktywności leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim stosowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B.
3. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem leków przeciwwirusowych działających bezpośrednio stosowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. Pacjentów, u których występuje zarówno zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, jak i C, należy poddać obserwacji i leczeniu zgodnemu z obecnymi wytycznymi klinicznymi.
4. Niezbędne są dalsze badania mające na celu ocenę ryzyka nawrotu lub wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu. Firmy zajmujące się sprzedażą takich leków zostały poproszone o przeprowadzenie badania prospektywnego w celu oceny ryzyka nawrotu wcześniej leczonego raka wą-

trobowokomórkowego oraz kohortowego badania prospektywnego u pacjentów z marskością wątroby w celu oceny częstości występowania i rodzaju raka wątrobowokomórkowego de novo.

5. W wytycznych klinicznych zaleca się, aby u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem i marskością wątroby kontynuować obserwację w kierunku raka wątrobowokomórkowego, nawet po uzyskaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

**Materiały źródłowe:**

1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/12/news\\_detail\\_002669.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002669.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
2. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-03012017-r-w-sprawie-potwierdzenia-przez-ema-zalecenia-przeprowadzania-test%C3%B3w>

## Strony internetowe narodowych agencji ds. leków w świetle Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r.

*Websites of the national medicines agencies according to Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010*

Agata Bończak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** strony internetowe, narodowe agencje ds. leków, nadzór nad bezpieczeństwem, Dyrektywa 2010/84/UE

**Streszczenie:** W artykule przedstawione są mocne i słabe punkty stron internetowych agencji do spraw leków w UE.

**Key words:** web-sites, medicines agencies, pharmacovigilance, Directive 2010/84/EU

**Summary:** The article presents strengths and weaknesses of websites of national medicines agencies in UE.

W dzisiejszych czasach Internet jest głównym źródłem informacji. Każdego dnia ludzie odwołują się do różnych stron internetowych w poszukiwaniu wiadomości ze świata, ciekawostek technologicznych, nowości kulturalnych itd. Zaledwie „kilka kliknięć myszką” wystarczy, aby uzyskać dostęp do nieograniczonych zasobów informacji z dowolnej dziedziny. W związku z szerokim rozpowszechnieniem Internetu instytucje publiczne zostały zobligowane do stworzenia swoich stron internetowych i zamieszczania na nich przydatnych informacji dla społeczeństwa.

Na mocy Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. (zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi) w artykule 102 zawarto zdanie:

*„Państwa członkowskie są zobowiązane do zapewnienia, aby społeczeństwo uzyskiwało w odpowiednim czasie ważne informacje dotyczące kwestii z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnoszące się do stosowania produktów leczniczych i, aby informacje te były publikowane na stronie internetowej i w razie konieczności podawane do wiadomości za pomocą innych środków informacji publicznej”.*

W tym artykule przedstawiony jest przegląd stron internetowych agencji państw członkowskich zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii [tabela 1].

Wszystkie strony internetowe, ale w szczególności te prowadzone przez instytucje publiczne powinny być użyteczne i przyjazne osobom odwiedzającym. Wchodząc na witrynę www użytkownik oczekuje szybkiego i łatwego pozyskania interesujących wiadomości bez zbędnego i czasochłonnego „klikania”. Dobra strona to taka, z której można korzystać w sposób intuicyjny, którą łatwo się obsługuje a także taka, która jest przejrzysta. Wszystko, co może okazać się przydatne dla odwiedzających witrynę powinno zostać umieszczone w jak najbardziej oczywistych miejscach. Niezmiernie ważnym elementem jest ich zawartość. Informacje na stronach muszą być dobrze usytuowane i logicznie rozmieszczone. Wiadomości powinny być aktualizowane oraz napisane w sposób czytelny i zrozumiały dla każdego użytkownika. Czy w takim razie strony agencji państw członkowskich zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii spełniają te zasady?

Wszystkie agencje państw członkowskich nieustannie pracują nad ulepszeniem swoich stron internetowych. Niektóre witryny są łatwiejsze w nawigacji i bardziej przejrzyste dla użytkownika, a niektóre niestety wymagają dużo więcej cierpliwości w poszukiwaniu informacji. Jednak można też znaleźć bardzo użyteczne rozwiązania, które pomagają w poruszaniu się po nich. Na przykład wchodząc już na stronę główną islandzkiej Icelandic Medicines Agency można znaleźć dwie oddzielne zakładki skierowane do: społeczeństwa i firm farmaceutycznych.

nych. Natomiast na witrynach bułgarskiej, chorwackiej, irlandzkiej czy portugalskiej agencji jest jeszcze umieszczona trzecia – dla osób wykonujących zawód medyczny. Znajdujące się tam informacje są skierowane dokładnie do odpowiedniej grupy. Jest to na pewno duże ułatwienie dla samych pacjentów, ponieważ podane wiadomości są napisane prostszym, zrozumiałym językiem bez zbędnego i trudnego języka medycznego. Dosyć przejrzyste menu jest na stronie hiszpańskiej Spanish Agency for Medicines and Health Products. Wszystkie informacje pogrupowane są tematycznie w postaci zakładek na przykład: ostrzeżenia, szczepionki, nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii itp. Zaś polska agencja – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ma tylko najważniejsze informacje jak rejestr produktów leczniczych, zgłaszanie niepożądanych działań produktów leczniczych czy formularze wniosków, pogrupowane w postaci zakładek.

Istotnym elementem dla użytkowników stron agencji medycznych są aktualności, w tym ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa o pojawiających się zagrożeniach zdrowia związanych z przyjmowaniem konkretnego leku. Te ważne informacje można znaleźć już na stronie głównej agencji polskiej czy rumuńskiej. I właśnie zgodnie ze wspomnianą Dyrektywą wiadomości te powinny być najczęściej aktualizowane i podawane w odpowiednim czasie społeczeństwu. Kolejnym elementem stron internetowych jest możliwość wyboru języka, w którym informacje są rozpowszechniane i odbierane przez osoby odwiedzające witryny. Obecnie w Unii Europejskiej językiem uniwersalnym jest język angielski. I tak instytucje publiczne oprócz swojego języka narodowego powinny dostarczać jak najwięcej informacji w języku Szekspira. Prawie wszystkie agencje państw członkowskich w mniejszym czy większym stopniu spełniają te zasady. Choć strona agencji francuskiej National Agency for the Safety of Medicine and Health Products jest prawdopodobnie dostępna tylko w języku narodowym - nie ma widocznej ikony do zmiany języka na inny. Są także agencje, które tylko menu główne i podstawowe informacje o swej działalności mają dostępne po angielsku, a przecież odwiedzającego witrynę zazwyczaj interesują informacje praktyczne jak ostrzeżenia, zgłaszanie niepożądanych działań produktów leczniczych czy rejestr produktów. I właśnie na stronie rumuńskiej agencji National Medicines Agency po zmianie języka narodowego na angielski można uzyskać szczegółowe wiadomości o funkcjonowaniu samej agencji, ale i wiele praktycz-

nych informacji o tamtejszym systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Na stronie hiszpańskiej niestety tylko zakładki są przetłumaczone na język angielski, a zawartość ich jest po hiszpańsku. Jednak witryna tej agencji dostępna jest również w językach lokalnych: katalońskim, baskijskim, galijskim i walenczkim.

We wspomnianej już wcześniej Dyrektywie 2010/84/UE w artykule 106 podane jest „Każde państwo członkowskie tworzy i prowadzi krajową stronę internetową nt. leków, powiązaną z europejską stroną internetową nt. leków utworzoną zgodnie z art. 26 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Za pośrednictwem krajowych stron internetowych nt. leków państwa członkowskie podają do wiadomości publicznej przynajmniej następujące informacje:

- a) publiczne sprawozdania oceniające wraz z ich streszczeniem;
- b) charakterystyki produktów leczniczych oraz ulotki dołączone do opakowania;
- c) streszczenia planów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z niniejszą dyrektywą;
- d) wykaz produktów leczniczych, o którym mowa w art. 23 rozporządzenia (WE) nr 726/2004; [...].

Na stronach internetowych agencji Państw członkowskich zgodnie z ww. artykułem powinny się znajdować między innymi wykazy produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Po wpisaniu w wyszukiwarce na przykład nazwy leku lub substancji aktywnej powinno uzyskać się wszelkie potrzebne informacje o danym produkcie takie jak numer i ważność pozwolenia, nazwa podmiotu odpowiedzialnego, moc, postać farmaceutyczna, kod ATC itp. Do każdego wyszukanego produktu leczniczego musi być również załączona ulotka (czyli specjalna informacja skierowana do pacjentów, zatwierdzona w procesie dopuszczenia do obrotu i dołączona do opakowania produktu) oraz charakterystyka produktu leczniczego (czyli podsumowanie istotnych informacji dla pracowników służby zdrowia, które są niezbędne do bezpiecznego i skutecznego stosowania leku). W większości krajów znalezienie wyszukiwarki z rejestrem produktów leczniczych nie stanowi problemu. Na przykład na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych informacja o takim wykazie znajduje się na stronie głównej, a wyszukiwarka jest również dostępna w wersji angielskiej. Podobnie jest w Hiszpanii, Portugalii, Chorwacji czy Islandii. Natomiast na stro-

nie duńskiej agencji Danish Medicines Agency niestety nie można bezpośrednio uzyskać pewnych informacji na temat leku. Jest odnośnik do strony [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk) gdzie można pobrać charakterystykę produktu, a ulotki należy szukać na [www.indlaegs-seddel.dk](http://www.indlaegs-seddel.dk). W Belgii po wyszukaniu konkretnego leku pojawia się stosunkowo niewiele informacji: moc, postać farmaceutyczna, ale załączona ulotka jest dostępna w trzech językach urzędowych tego kraju: francuskim, niderlandzkim i niemieckim, a charakterystyka w dwóch: francuskim i niderlandzkim.

Na mocy wspomnianej już Dyrektywy 2010/84/UE artykuł 106 punkt e zobowiązuje Państwa członkowskie do zamieszczania na krajowych stronach internetowych Agencji *informacji na temat różnych sposobów zgłaszania przez pracowników służby zdrowia i pacjentów podejrzewanych działań niepożądanych produktów leczniczych właściwym władzom krajowym, w tym za pomocą standardowych formularzy internetowych, o których mowa w art. 25 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.*

Należy też powiedzieć, iż spontaniczne zgłoszenia o podejrzanym niepożądanym działaniu leków (ndl) są ważnym źródłem informacji dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pozwalają wykryć potencjalne sygnały ostrzegawcze dotyczące stosowania wszystkich produktów leczniczych dostępnych na danym terytorium. W większości krajów jak na przykład w Polsce, Szwecji czy Belgii stworzono odrębne formularze dla osób wykonujących zawód medyczny i osobne dla pacjentów, ich przedstawicieli lub opiekunów. Formularze ndl można znaleźć na stronach internetowych krajowych agencji. Dostęp do nich powinien być jak najprostszy. W Grecji, Wielkiej Brytanii, Francji i Słowenii już na stronie głównej widnieje informacja o zgłoszeniach ndl (zwanych również *yellow cards*). Niestety w niektórych krajach jest to nieco bardziej skomplikowane i czasochłonne jak na przykład w Hiszpanii. Na stronie narodowego ośrodka Spanish Agency for Medicines and Health Products po znalezieniu odpowiedniej zakładki z ndl, wyświetla się mapa Hiszpanii. Należy wybrać tam odpowiedni region, z którego zgłoszenie będzie wysłane online. Istnieją tam (podobnie jak we Francji) współpracujące ośrodki regionalne, które zbierają zgłoszenia z danego terenu. W większości krajów jak na przykład w Polsce, Rumunii i Grecji formularz ndl, znajdują się na stronach internetowych tych agencji, można je wydrukować i wypełnić ręcznie. Natomiast

we Włoszech kartę ndl należy sporządzić elektronicznie, zapisać i dopiero wydrukować. Przygotowany formularz należy wysłać pocztą, faxem lub mailem. Cały czas agencje pracują nad uproszczeniem sposobu przekazywania zgłoszeń ndl. I tak na portugalskiej stronie National Authority of Medicines and Health Products oprócz tradycyjnej karty ndl do wydrukowania i wypełniania można skorzystać z e-formularza ndl w dwóch wersjach językowych portugalskiej i angielskiej. Podobne jest w Bułgarii, gdzie przygotowany formularz jest prosty i łatwy do wypełnienia po bułgarsku lub angielsku dla pacjenta oraz tylko po bułgarsku dla osób wykonujących zawody medyczne. W Danii natomiast jedyną formą zgłoszeń ndl jest wysłanie e-formularza po duńsku, jednak jest załączona instrukcja wypełniania go w języku angielskim.

Wszystkie agencje państw członkowskich starają się ulepszyć swoje strony internetowe, tak by mogły być łatwe w obsłudze, interesujące oraz użyteczne dla odwiedzających je osób. Dobrze byłoby określić pewne minimalne kryteria wyglądu, nawigacji i zawartości informacji, jakie powinny znaleźć się na takich witrynach. I tak między innymi tematem stron internetowych agencji zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii zajął się program Strengthening Collaborations for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE). Jest to program, który zbiera informacje i gromadzi wiedzę, w jaki sposób organy regulacyjne w państwach członkowskich prowadzą swoje krajowe systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. I tak wśród przedstawicieli agencji państw członkowskich przeprowadzono ankietę na temat rodzimej strony internetowej. Pytania dotyczyły zamieszczania i formy najważniejszych dokumentów określonych przez Dyrektywę 2010/84/UE (ulotka, charakterystyka, publiczne streszczenia, plany zarządzania ryzykiem, zgłoszenia niepożądanych działań itp.), a także informacji dedykowanych dla społeczeństwa, osób wykonujących zawody medyczne i przemysłu, aktualizacji stron, języka, komunikacji z pacjentem czy załączania linków do stron Europejskiej Agencji Medycznej (EMA). Na podstawie odpowiedzi, po wnikliwej analizie zostanie opracowany przewodnik po stronach internetowych agencji wraz ze szczegółowymi wytycznymi dotyczącymi najlepszych praktyk. Ma to na celu wspieranie państw członkowskich w zakresie spełniania wymogów określonych w Dyrektywie 2010/84/UE, a także przedstawienia propozycji dla agencji narodowych, które chcą poprawić swoją krajową stronę internetową.

Tabela 1. Adresy stron internetowych agencji państw członkowskich zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Kraj	Nazwa Agencji	Adres strony internetowej	Logo agencji
Austria	Austrian Agency for Health and Food Safety	<a href="http://www.ages.at">www.ages.at</a>	
Belgia	Federal Agency for Medicines and Health Products	<a href="http://www.fagg-afmps.be">www.fagg-afmps.be</a>	
Bułgaria	Bulgarian Drug Agency	<a href="http://www.bda.bg">www.bda.bg</a>	
Chorwacja	Agency for medicinal products and medical devices of Croatia	<a href="http://www.almp.hr">www.almp.hr</a>	
Cypr	Ministry of Health - Pharmaceutical Services	<a href="http://www.moh.gov.cy">www.moh.gov.cy</a>	
Dania	Danish Medicines Agency	<a href="http://www.laegemiddelstyrelsen.dk">www.laegemiddelstyrelsen.dk</a>	
Estonia	State Agency of Medicines	<a href="http://www.ravimiamet.ee">www.ravimiamet.ee</a>	
Finlandia	Finnish Medicines Agency	<a href="http://www.fimea.fi">www.fimea.fi</a>	
Francja	National Agency for the Safety of Medicine and Health Products	<a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>	
Grecja	National Organization for Medicines	<a href="http://www.eof.gr">www.eof.gr</a>	
Hiszpania	Spanish Agency for Medicines and Health Products	<a href="http://www.aemps.gob.es">www.aemps.gob.es</a>	
Holandia	Healthcare Inspectorate	<a href="http://www.igz.nl">www.igz.nl</a>	
Irlandia	Health Products Regulatory Authority (HPRA)	<a href="http://www.hpra.ie">www.hpra.ie</a>	
Islandia	Icelandic Medicines Agency	<a href="http://www.imca.is">www.imca.is</a>	
Litwa	State Medicines Control Agency	<a href="http://www.vvkt.lt">www.vvkt.lt</a>	
Luxemburg	Ministry of Health	<a href="http://www.ms.etat.lu">www.ms.etat.lu</a>	
Łotwa	State Agency of Medicines	<a href="http://www.zva.gov.lv">www.zva.gov.lv</a>	
Malta	Medicines Authority	<a href="http://www.medicinesauthority.gov.mt">www.medicinesauthority.gov.mt</a>	

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Niemcy	Federal Institute for Drugs and Medical Devices	<a href="http://www.bfarm.de">www.bfarm.de</a>	
Norwegia	Norwegian Medicines Agency	<a href="http://www.legemiddelverket.no">www.legemiddelverket.no</a>	
Polska	Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products	<a href="http://www.urpl.gov.pl">www.urpl.gov.pl</a>	
Portugalia	National Authority of Medicines and Health Products	<a href="http://www.infarmed.pt">www.infarmed.pt</a>	
Republika Czech	State Institute for Drug Control	<a href="http://www.sukl.cz">www.sukl.cz</a>	
Rumunia	National Medicines Agency	<a href="http://www.anm.ro">www.anm.ro</a>	
Słowacja	State Institute for Drug Control	<a href="http://www.sukl.sk">www.sukl.sk</a>	
Szwecja	Medical Products Agency	<a href="http://www.lakemedelsverket.se">www.lakemedelsverket.se</a>	
Węgry	National Institute of Pharmacy and Nutrition	<a href="http://www.ogyei.gov.hu">www.ogyei.gov.hu</a>	
Wielka Brytania	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	<a href="http://www.mhra.gov.uk">www.mhra.gov.uk</a>	
Włochy	Italian Medicines Agency	<a href="http://www.agenziafarmaco.it">www.agenziafarmaco.it</a>	