

Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 3/2021

Szanowni Państwo,

W nowym numerze Biuletynu znajdują Państwo artykuł, dowodzący, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględnym. W tekście zwrócono uwagę, że wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemożliwe do zdiagnozowania, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz sposób jego stosowania. Artykuł wzbogacony jest o praktyczne przykłady, które pozwolą jeszcze lepiej zrozumieć złożony problem farmakoterapii kontekstowej.

W kolejnym artykule kontynuujemy temat bezpieczeństwa farmakoterapii w ciąży, a dokładnie stosowania paracetamolu w ciąży. Dotychczas opublikowane badania i obserwacje wskazują, że paracetamol stosowany doraźnie i w odpowiednich dawkach

w czasie ciąży nie wpływa negatywnie na przebieg ciąży i na zdrowie dziecka i może być bezpiecznie stosowany we wszystkich trzech trymestrach. Niemniej jednak należy pamiętać, że stosowanie leków w ciąży, w tym również paracetamolu, powinno być bardzo ostrożne. W tekście znajdziecie Państwo szczegółowy opis zagadnień związanych ze stosowaniem paracetamolu u kobiet w ciąży.

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

Na zakończenie – informacja o zgłaszaniu niepożądanych działań leków.

Życzę Państwu miłej lektury!

Prezes Urzędu



dr Grzegorz Cessak

Farmakoterapia kontekstowa jako element racjonalizacji leczenia

Contextive Pharmacotherapy As An Element Of Rationalization Of Treatment

dr hab. Jarosław Woroní^{1,2}, prof. dr hab. Jerzy Wordliczek^{1,3}

¹Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii
²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków
³Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Słowa kluczowe: farmakoterapia, skuteczność, bezpieczeństwo, indywidualizacja

Streszczenie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględny. Wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemodyfikowalne, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz sposób jego stosowania. Przed dokonaniem wyboru farmakoterapii, która będzie stosowana u konkretnego pacjenta należy uwzględnić zarówno czynniki rezydualne jak i wpływ współchorobowości i innych jednocześnie stosowanych leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii. W pracy omówiono elementy farmakoterapii kontekstowej w oparciu o praktyczne przykłady.

Key words: pharmacotherapy, effectiveness, safety, individualization

Summary

The efficacy and safety of the applied pharmacotherapy is not an absolute concept. The choice of a drug and its dosage must always be contextual, which in practice means that it must take into account the essential characteristics of the patient, which are not modifiable and significantly affect the choice of a drug and the method of its use. Before selecting the pharmacotherapy that will be used in a particular patient, both residual factors and the impact of comorbidity and other concurrent drugs on the efficacy and safety of the pharmacotherapy should be considered. The work presents the elements of contextual pharmacotherapy based on practical examples.

Wprowadzenie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględny. Wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemodyfikowalne, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz sposób jego stosowania.

Przed dokonaniem wyboru farmakoterapii, która będzie stosowana u konkretnego pacjenta należy uwzględnić zarówno czynniki rezydualne jak i wpływ współchorobowości i innych jednocześnie stosowanych leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii (1). W tabeli 1 zebrano czynniki, które w istotny sposób mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Tabela 1. Czynniki rezydualne, związane ze specyfiką leczonego pacjenta oraz czynniki modyfikowalne wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Wiek pacjenta;
- Body Mass Index (BMI)- a nie tylko masa ciała;
- płeć – wpływ płci na farmakokinetykę leków;
- ciąża;
- otyłość;
- zaburzenia funkcji wątroby i nerek;
- cukrzyca – z uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków, jakie zachodzą u pacjenta chorego na cukrzycę;
- obrzęki;
- dodatkowe przestrzenie płynowe – wodobrzusze;
- współchorobowość – farmakoterapia może modyfikować przebieg chorób współistniejących; wielochorobowość może wpływać na profil farmakokinetyczny leków;
- palenie papierosów – możliwa indukcja izoenzymów cytochromu P450 – wpływ na farmakokinetykę leków;
- dieta;
- stosowanie suplementów diety – interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami.

Niestety w praktyce nadal w wielu przypadkach obserwujemy przypadkowy wybór leków, który uwzględnia oczywiście wskazania do jego stosowania natomiast poprzez brak uwzględniania cech pacjenta sprawia, że leczenie ma charakter suboptymalny.

Jednym z często popełnianych błędów jest uznawanie „efektu klasy” w licznych grupach leków, co oczywiście może być w pewnym stopniu uzasadnione głównym farmakodynamicznym mechanizmem działania, natomiast nie wolno zapominać, że większość stosowanych we współczesnej farmakoterapii leków wykazuje działania plejotropowe, które są kryterium wyboru konkretnego leku w danej grupie terapeutycznej.

Dodatkowo różnice w profilu farmakokinetycznym poszczególnych leków, profil działań niepożądanych czy ryzyko interakcji z innymi lekami to dodatkowe istotne kryteria farmakoterapii kontekstowej.

Z praktycznego punktu widzenia najlepiej problem farmakoterapii kontekstowej jest widoczny na przykładach, dlatego też warto podać kilka istotnych w farmakoterapii.

Pacjent chory na COVID-19

Leczenie pacjentów z klinicznymi objawami zakażenia wirusem SARS-CoV-2 było oparte na zmieniających się zaleceniach stosowania różnych leków. Niestety bezrefleksyjne stosowanie się do tych zaleceń bez uwzględnienia istotnych cech, które były związane ze specyfiką leczonego pacjenta jak i jednocześnie stosowanymi lekami prowadziły wprost zamiast efektów terapeutycznych do jatrogenizacji, która nie wpływała korzystnie na bezpieczeństwo leczenia.

Co więcej pojawiające się w praktyce objawy niepożądane nierzadko były podobne do tych spowodowanych infekcją, co doprowadzało do licznych absurdów w leczeniu pacjenta.

Żadne z wydanych oficjalnych zaleceń nie ostrzegały skutecznie przed określonymi interakcjami w stosowanej politerapii, które w szczególności sposób były istotne w praktyce z uwagi na ich efekt kliniczny jak i na częstość stosowania poszczególnych leków. W praktyce i dotyczyło to zarówno lekarzy POZ jak i farmakoterapii w trakcie hospitalizacji. Zapomniano, że bez względu na to czy pacjent przebywał w domu czy był hospitalizowany dochodziło do licznych zmian w zakresie farmakokinetyki leków, których nieuwzględnienie w praktyce mogło w bardzo istotny sposób zmieniać zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowanego leczenia farmakologicznego, co było szczególnie istotne dla pacjentów z wielochorobowością.

W praktyce oznaczało to, że infekcja SARS-CoV-2 wpłynęła na farmakokinetykę leków, co oznaczało, że pacjenci, którzy stosowali farmakoterapię i dobrze ją tolerowali, nagle w sytuacji gdy chorowali na COVID-19 zaczęli oprócz objawów choroby o różnym nasileniu prezentować polekowe działania niepożądane, które wprost wynikały z interakcji lek-choroba. Warto przypomnieć, że odpowiedź biologiczna na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 oraz konsekwencje reakcji zapalnej bez względu na nasilenie objawów wpływały na procesy farmakokinetyczne stosowanych leków, co wielu przypadkach z farmakoterapii skutecznej i bezpiecznej czyniło farmakoterapię jatrogenizacyjną. W tabeli 2 zebrano najistotniejsze zmiany w profilu farmakokinetycznym leków u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 (1,2,3,4).

Tabela 2. Zmiany farmakokinetyki leków w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2

Proces farmakokinetyczny	Znaczenie kliniczne
Absorpcja	Zmniejszenie ekspresji CYP w jelitach, co w szczególności może zwiększać biodostępność ogólnoustrojową leków o klirensie CYP3A4, ale równocześnie zmniejszenie ekspresji P-glikoproteiny (P-gp), co może zmniejszać transport przez błonowy leków.
Dystrybucja	Spadek ekspresji P-gp, zwiększenie penetracji leków przez barierę krew-mózg.
Metabolizm	Zmniejszenie aktywności metabolicznej izoenzymów cytochromu P450, redukcja klirensu wątrobowego leków, wydłużenie okresu ich półtrwania. Wzrost ryzyka ujawnienia skutków interakcji farmakokinetycznych szczególnie z udziałem leków wykazujących zdolność do inhibicji izoenzymów cytochromu P450.
Znaczenie dla ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych i interakcji	Wzrost ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, zwiększenie ryzyka interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami; dotyczy to w szczególności ryzyka interakcji farmakokinetycznych.

Konieczność dostosowania dawkowania do cech rezydualnych pacjenta i stanu klinicznego

Istotnym problemem farmakoterapii jest nieprawidłowe dawkowanie leków.

Nadal istotnym błędem jest stosowanie dawkowania wyłącznie w oparciu o dane z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które oczywiście nie dotyczą każdego pacjenta, a odnoszą się do pacjenta populacyjnego.

Oznacza to w praktyce nie tylko brak skuteczności klinicznej, ale także w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych ryzyko indukowania presji selekcyjnej i dalszego narastania lekooporności drobnoustrojów. W tabeli 3 zebrano populacje pacjentów, w których należy bezwzględnie dokonać korekty dawkowania (1,5).

Tabela 3. Populacje pacjentów wymagające korekty dawkowania leków

Czynnik powodujący konieczność zmiany dawkowania	Znaczenie kliniczne
Wiek pacjenta	Zmiany w zakresie aktywności metabolizmu wątrobowego, objętości dystrybucji oraz kinetyki wydalania nerkowego, szczególnie istotne w populacji pediatrycznej i geriatrycznej; uwaga na zmienny profil działań niepożądanych leków w poszczególnych grupach wiekowych.
Masa ciała, w tym pacjenci z otyłością	Otyłość modyfikuje zarówno metabolizm leków jak i może wpływać na parametry klirensowe, dodatkowo zwiększa się objętość dystrybucji do tkance, co ma istotne znaczenie dla leków o charakterze lipofilnym.
Płeć	Różna zawartość wody, profil hormonalny, zmiany w pH w przewodzie pokarmowym, różnice w parametrach dystrybucyjnych oraz różnice w aktywności izoenzymów cytochromu P450.
Ciąża	W ciąży wzrasta objętość dystrybucji, co ma szczególne znaczenie w przypadku leków o charakterze hydrofilnym, zmienia się także klirens nerkowy leków stosowanych w tym okresie, co bezwzględnie wymaga zmiany strategii dawkowania zarówno co do dawki jak i przedziału dawkowania.

Czynniki genetyczne	Zmienność genetyczna może w praktyce dotyczyć zmiany szybkości metabolizmu leków przy udziale izoenzymów cytochromu P450; dobrym przykładem jest zmienność dotycząca izoenzymu 2D6, co w praktyce wymaga korekty dawkowania.
Palenie papierosów	Może powodować indukcję izoenzymów cytochromu P450, w szczególności CYP1A2; lekami, które w przypadku indukcji wymagają korekty dawkowania – zwiększenia dawek są np. ciprofloksacyna, duloksetyna, agomelatyna.
Wodobrzusze	Zwiększenie objętości dystrybucji oraz dystrybucja ucieczkowa do płynu puchlinowego.
Stosowanie leków będących induktorami izoenzymów cytochromu P450	Leki wykazujące zdolność do indukcji cytochromu P450 mogą przyspieszać metabolizm innych leków stosowanych w polifarmakoterapii, co w praktyce wymaga zmiany dawki jak i przedziału dawkowania. Typowym przykładem induktora cytochromu P450 jest deksametazon; jego podawanie z brakiem uwzględnienia kontekstowości farmakoterapii jak i ryzyka interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami było przyczyną licznych powikłań polekowych u pacjentów z COVID-19.
Pacjent z COVID-19	Oprócz zmian w zakresie metabolizmu leków, jaki zachodzi przy udziale cytochromu P450, specyfika zmian do których dochodzi w COVID-owym zapaleniu płuc, powiększa stratę dystrybucyjną np. antybiotyków, co wymaga korekty dawkowania.
Pacjent z sepsą	Dochodzi do istotnych zmian, szczególnie w zakresie dystrybucji i wydalania leków, co powoduje konieczność modyfikacji dawkowania. Także stosowane w tym okresie aminy presyjne dodatkowo modyfikują profil farmakokinetyczny stosowanych leków.

Stosowanie analgetyków nieopioidowych w farmakoterapii bólu, a ryzyko działań niepożądanych – dlaczego musi być kontekstowe

Szczególnie w grupie niesteroidowych leków przeciwpalnych (NLPZ) należy pamiętać, że charakteryzują się one licznymi działaniami poza

hamowaniem syntezy prostaglandyn, a to właśnie te dodatkowe działania stanowią kryterium wyboru w praktyce klinicznej.

Podczas stosowania NLPZ istnieje powszechna obawa przed ryzykiem wystąpienia gastro- i nefrotoksyczności. Warto przypomnieć, że potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie jest ryzykiem bezwzględnie tylko kontekstowym. Zależy ono zarówno od cech i czynników ryzyka związanych z pacjentem jak i jednocześnie stosowanych leków. Jednocześnie stosowana z NLPZ farmakoterapia jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia gastro- i nefrotoksyczności NLPZ. W tabelach 4 i 5 zebrano leki, które w istotny sposób mogą modyfikować bezpieczeństwo stosowania NLPZ (1,5).

Tabela 4. Leki zwiększające ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących NLPZ

Wpływ na górny odcinek przewodu pokarmowego	Leki, które mogą indukować oprócz NLPZ to powikłanie, istotne implikacje kliniczne
Uszkodzenie przełyku	<ul style="list-style-type: none"> • Sole potasu – szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów leżących wskazane są rozpuszczalne lub płynne postaci soli potasu; • Sole żelaza - wskazane płynne postaci soli żelaza z uwagi na krótszy czas kontaktu z błoną śluzową przewodu pokarmowego; • Bifosfoniany; • Tetracykliny – wskazane rozpuszczalne postaci np. doksycykliny.
Refluks żołądkowo-przełykowy	<ul style="list-style-type: none"> • Nitraty; • Antagoniści wapnia; • Leki o działaniu dopaminergicznym; • Teofilina; • Progestageny – minimalne ryzyko w przypadku progestagenów stosowanych w doustnej hormonalnej antykoncepcji.
Wzrost ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP)	<ul style="list-style-type: none"> • Antykoagulanty; • Leki przeciwplatekcyjne; • SSRI; • SNRI; • Miłorząb japoński; • Żeńszeń.

Tabela 5. Leki, które mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek podczas jednoczesowego przyjmowania przez pacjenta NLPZ

- Inhibitory konwertazy angiotensyny;
- Antagoniści receptora AT1;
- Eplerenon;
- Spironolakton;
- Diuretyki pętlowe – w szczególności furosemid, z uwagi na profil farmakokinetyczny leku;
- Paracetamol – lek wykazuje zdolność do redukcji aktywności reninowej osocza.

Warto przypomnieć, że ryzyko nefrotoksyczności wzrasta także w przypadku stosowania paracetamolu. Paracetamol powoduje redukcję aktywności reninowej osocza, co w przypadku pacjenta odwodnionego lub przyjmującego równocześnie leki zmniejszające aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron może prowadzić do wystąpienia nefrotoksyczności. Warto także pamiętać, że paracetamolu nie należy stosować w bólu zapalnym – jest nieskuteczny oraz w bólu trzewnym, gdyż może indukować hiperalgeziję trzewno-trzewną (5).

Brak uwzględnienia kontekstowości widoczny jest także w zaleceniach farmakoterapii protekcyjnej z użyciem leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI), w przypadku stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia gastropatii. Warto przypomnieć, że w populacji geriatrycznej, kiedy to dochodzi do wzrostu pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego, kryteria stosowania PPI w połączeniu z NLPZ nie są tak jednoznaczne. Co więcej, połączenie NLPZ i PPI znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia enteropatii u pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku. W zaleceniach dopuszcza się w przypadku dużego ryzyka wystąpienia gastropatii łączenie leków z grupy koksycybów z PPI. Problem jest w tym, że w przypadku połączenia PPI z jednym koksycybów, jakim jest celekoksyb dochodzi do prawie całkowitego zahamowania wchłaniania leku z przewodu pokarmowego. Wynika to z faktu, że wartość stałej dysocjacji (pK_A) dla celekoksybu wynosi 9,7, co w praktyce przekłada się na fakt, że każde podniesienie wartości pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego ogranicza biodostępność celekoksybu (1,5).

Podsumowanie

Oczywiście przykłady, gdy brak kontekstowego myślenia o farmakoterapii może prowadzić do zmiany skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii można podawać bez końca. Warto zwrócić uwagę, że w sytuacji, gdy nie osiągamy zamierzonych celów farmakoterapii, pojawiają się objawy niepożądane, które pozostają w związku przyczynowo – skutkowym ze stosowanymi lekami należy zawsze podjąć refleksję czy nie wynikają one z braku kontekstowości stosowanej farmakoterapii. Jeżeli wynikają – jest to istotny powód do jej modyfikacji.

Piśmiennictwo:

1. red. Tymiński R, Woróń J. Niekorzystne interakcje leków , aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune , Warszawa 2020
2. Woróń J, Drygalski T, Wordliczek J. Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce. Almanach 2021,16(1), 28
3. Woróń J, Wordliczek J, Drygalski T. Farmakoterapia u pacjenta chorego na COVID-19, o czym należy pamiętać w praktyce , Almanach 2020, 15(3), 18
4. Reddy VP, El-Khateeb, Jo K et al. Pharmacokinetic under the COVID-19 storm. Br J. Clin Pharmacology 2021, 1-29
5. Woróń J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Medical Education , Warszawa 2018

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

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

dr hab. Jarosław Woróń

UJ CM Kraków

Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu w czasie ciąży

Safety Of Paracetamol During Pregnancy

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

Słowa kluczowe: Paracetamol, ciąża, paracetamol w ciąży, leki przeciwbólowe w ciąży

Streszczenie

Paracetamol uznawany jest za preferowany lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy do stosowania w czasie ciąży. Jest to lek bezpieczny w ciąży, zarówno dla kobiety jak i jej dziecka, jeżeli jest stosowany krótkotrwale, w najmniejszych skutecznych dawkach i po konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. Natomiast, jeżeli paracetamol jest stosowany w czasie ciąży w większych ilościach lub przez dłuższy czas może negatywnie wpływać na przebieg ciąży i zdrowie dziecka.

Key words: Paracetamol, pregnancy, paracetamol during pregnancy, painkillers during pregnancy

Summary

Paracetamol is considered to be the preferred analgesic and antipyretic drug during pregnancy. It is a safe drug during pregnancy, both for a woman and her child, if it is used briefly, in the smallest effective doses and after consulting a doctor or pharmacist. However, if paracetamol is used in larger amounts during pregnancy or for a long time, it may have a negative effect on the course of pregnancy and the health of the baby.

Wprowadzenie

Paracetamol (N-acetylo-p-aminfenol) to jeden z najbardziej popularnych i najłatwiej dostępnych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych na świecie. Zaliczany jest on do nieopiodowych leków przeciwbólowych i w dawkach terapeutycznych (maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 4 g (lub, jeżeli jest stosowany przez kilka dni - 2,6 g - przyp. red. WŁ) jest bezpieczny i dobrze tolerowany [1].

Jest przeznaczony do stosowania zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Dodatkowo uznawany jest za lek bezpieczny do stosowania w czasie ciąży i w okresie laktacji [2-8]. W związku z tym paracetamol jest jednym z najczęściej stosowanych leków w czasie ciąży. Szacuje się, że nawet 50-65% kobiet ciężarnych przyjmuje ten lek [9].

Niestety część z tych kobiet stosuje leki zawierające paracetamol na własną rękę. Wprawdzie dotychczas opublikowane badania i obserwacje wskazują, że paracetamol stosowany doraźnie i w odpowiednich dawkach w czasie ciąży nie wpływa negatywnie na przebieg ciąży i na zdrowie dziecka i może być bezpiecznie stosowany we wszystkich trzech trymestrach. Niemniej jednak należy pamiętać, że stosowanie *wszystkich* leków w ciąży, w tym również paracetamolu, powinno być bardzo ostrożne. Cały czas pojawiają się bowiem nowe wyniki badań i obserwacji, które wskazują, że jednak nadmierne stosowanie paracetamolu w ciąży może niekorzystnie

wpływać na ciążę oraz na rozwój i zdrowie dziecka, nawet w kolejnych latach jego życia. Czasami zdarzają się sytuacje, kiedy konieczne jest podanie paracetamolu w czasie ciąży – takie jak gorączka czy ból. Ale ważne, aby wówczas, przed podaniem danego leku kobiecie ciężarnej, przeanalizować korzyści i ryzyko w oparciu o indywidualną sytuację pacjentki i najnowsze doniesienia i publikacje naukowe. I na tej podstawie podjąć decyzję o podaniu paracetamolu przyszłej mamie.

Paracetamol

Historia paracetamolu

Historia odkrycia i wprowadzenia na rynek paracetamolu sięga XIX wieku, kiedy to w 1888 roku dwóch lekarzy (Arnold Chan i Paul Hepp) z Uniwersytetu w Strasburgu zleciło podanie pacjentowi naftalenu w leczeniu pasożytniczej infekcji jelita. Farmaceuta, który miał przygotować lek, omyłkowo zamiast naftalenu wydał acetanilid, który podano pacjentowi. Po podaniu omyłkowego leku, okazało się, że pacjent nadal ma pasożyty jelitowe, ale nie gorączkuje. Wyniki tej obserwacji zostały bardzo szybko opublikowane i acetanilid został wprowadzony do lecznictwa w 1886 roku pod nazwą Antifebrin. Niestety szybko okazało się, że acetanilid owszem bardzo dobrze obniża gorączkę i jest skutecznym lekiem przeciwbólowym, ale powoduje dużo działań niepożądanych, w tym między innymi

prowadzi do rozwoju methemoglobinemii. Wówczas zaczęto poszukiwać innych związków pochodnych acetanilidu o podobnym działaniu.

W ten sposób zsyntetyzowano fenacetynę i N-acetylo-p-aminofenol i błędnie wytypowano fenacetynę, jako związek bezpieczniejszy.

Fenacetyna była równie skutecznym co acetanilid lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym. I początkowo to ona została wprowadzona do lecznictwa w 1887 roku. Już w latach 20 XX wieku jej popularność wzrosła ze względu na powszechne zastosowanie fenacetyny w leczeniu grypy hiszpanki. Pacjenci traktowali fenacetynę jako cudowny lek na wszystkie bóle. Niestety fenacetyna okazała się toksyczna. Podobnie jak acetanilid powodowała methemoglobinemię. Oprócz tego uszkadzała nerki i wątrobę, powodowała hemolizę krwinek oraz zmiany skórne i wysypki. Ponadto działała rakotwórczo i uzależniała. W związku z tym fenacetynę wycofano z lecznictwa i dopiero wtedy skupiono się na paracetamolu.

W latach 40 i 50 XX wieku prowadzono badania nad wyjaśnieniem, dlaczego zażywanie środków, które nie były pochodnymi aspiryny (acetanilidu czy fenacetyny) wiązało się z występowaniem methemoglobinemii. W 1948 r Bernard Brodie i Julius Axelrod (zdobywca Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny) wykazali, że zażywanie acetanilidu i fenacetyny prowadzi do wystąpienia methemoglobinemii. Ponadto udowodnili, że za efekt przeciwbólowy acetanilidu i fenacetyny odpowiada ich metabolit – paracetamol – N-acetylo-p-aminofenol. Te wyniki badań doprowadziły do tego, że w 1951 roku FDA wstępnie zatwierdziła paracetamol jako lek. A w 1955 roku paracetamol pojawił się jako lek na rynku farmaceutycznym. W Polsce paracetamol dostępny jest od 1961 roku [10,11].

Mechanizm działania paracetamolu

Paracetamol wykazuje działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Nie wykazuje on znaczącego działania przeciwzapalnego. Mimo tego, że jego działanie jest znane i jest on powszechnie stosowany to mechanizm jego działania nie został w pełni poznany.

Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu związane jest z rozszerzaniem naczyń obwodowych, co w konsekwencji prowadzi do wzmożonego przepływu krwi w naczyniach skórnych i tym samym ułatwienia wymiany ciepła i obniżania gorączki. Dodatkowo paracetamol hamuje syntezę i wydzielanie endogennych pirogenów [12].

Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu najprawdopodobniej związany jest między innymi z:

- hamowaniem „mózgowej” cyklooksygenazy COX-3;
- mechanizmem oksydoredukcyjnym;
- pobudzaniem rdzeniowych szlaków tłumiących przewodzenie bólu poprzez hamowanie wychwyty serotoniny;
- wpływem pobudzającym aktywacją receptorów dla kanabinoidów (CB1) oraz receptorów waniolidowych (TRPV1) w strukturach nerwowych odpowiedzialnych za przewodzenie i odczuwanie bólu oraz termoregulację [1,10,13,14].

Farmakokinetyka paracetamolu

Paracetamol po podaniu doustnym prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 1 godzinie od przyjęcia. Paracetamol stosunkowo słabo (25-50%) wiąże się z białkami osocza.

Paracetamol jest prolekiem, który działa poprzez aktywny metabolit amid N-arachidonoilfenolaminowy kwasu arachidonowego. Paracetamol ulega reakcjom sprzęgania (80-95%) i utleniania (10%) w hepatocytach.

Głównym metabolitem paracetamolu jest jego połączenie z kwasem glukuronowym i siarkowym. Produkty sprzęgania wydalane są wraz z moczem.

Część paracetamolu ulega metabolizmowi z udziałem izoenzymów Cytochromu P450, w tym CYP3A4, CYP2E1, CYP2A6, CYP1A2. Pod wpływem tych enzymów paracetamol ulega przekształceniu do metabolitu N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI). Metabolit ten wykazuje hepatotoksyczność. Niemniej jednak, przy stosowaniu dawek terapeutycznych ilości powstającego toksycznego metabolitu są niewielkie. Ponadto metabolit ten łączy się z glutationem i z kwasem merkapturowym i jest wydalany z moczem. Warto jednak pamiętać, że mechanizm unieczynniania NAPQI bardzo szybko ulega wysyceniu i w przypadku przyjęcia zbyt dużych dawek paracetamolu ilości NAPQI są zbyt duże, aby zostały unieczynnione. W związku z tym może to prowadzić do nadmiernego gromadzenia się toksycznego metabolitu i uszkodzenia przez niego wątroby, co w konsekwencji może również prowadzić do zatrucia i śmierci [13-16]. Paracetamol łatwo przenika przez łożysko i tym samym może dostawać się do organizmu dziecka [17].

Wskazania do stosowania paracetamolu

Leki zawierające paracetamol wskazane są do stosowania w przypadku:

- gorączki u dzieci i dorosłych;

- dolegliwości bólowych o małym i średnim stopniu nasileniu u dzieci i dorosłych;
- bólu przewlekłego jako pierwszy element drabiny analgetycznej;
- bólu w okresie pooperacyjnym (dożylnie) [1,13,14].

Działania niepożądane

W przypadku stosowania paracetamolu mogą pojawić się działania niepożądane między innymi:

- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – nudności i biegunka;
- zmiany skórne i odczyny alergiczne – takie jak rumień, zaczerwienienie, wysypka i świąd;
- przejściowa neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość;
- uszkodzenie wątroby i nerek (w przypadku przedawkowania paracetamolu) [1,13,14].

Przeciwwskazania do stosowania paracetamolu

Przeciwwskazaniem do stosowania paracetamolu jest:

- nadwrażliwość na paracetamol lub składniki preparatu zawierającego paracetamol;
- niewydolność wątroby i nerek;
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- niedobór reduktazy methemoglobiny.

Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu w przypadku:

- chorób wątroby i nerek;
- choroby alkoholowej;
- u pacjentów odwodnionych, niedożywionych, z niedokrwistością;
- astmy oskrzelowej [14].

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej **cięża nie jest przeciwwskazaniem** do stosowania paracetamolu [2-5,9,14].

Paracetamol w ciąży

Jak wskazują różnego rodzaju statystyki i badania, paracetamol jest jednym z najczęściej stosowanych leków w okresie ciąży. Szacuje się, że nawet 50-65% kobiet ciężarnych przyjmuje leki zawierające paracetamol. Niestety część z tych kobiet stosuje je bez wyraźnych wskazań i bez konsultacji z lekarzem czy farmaceutą [9,18,19]; może to mieć negatywne konsekwencje.

Oczywiście, należy pamiętać, że są pewne sytuacje, które wymagają podania paracetamolu kobiecie ciężarnej. Do takich sytuacji należy gorączka i ból. Wia-

domo przecież, że wysoka temperatura w trakcie ciąży może w sposób negatywny oddziaływać na przebieg ciąży i płód. Może ona (choć nie musi) zwiększać ryzyko wystąpienia u dziecka wad cewy nerwowej czy zaburzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości [20-22]. I w takich sytuacjach podanie ciężarnej paracetamolu nie tylko obniży gorączkę, ale także zmniejszy ryzyko wystąpienia powikłań u dziecka [23].

Warto pamiętać, że na podstawie dostępnych badań paracetamol uznany jest przez FDA, EMA i PTGiP za preferowany lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy do stosowania w czasie ciąży we wszystkich trzech trymestrach [7,8,24]. Ale mimo tego powinien być stosowany tylko wtedy, gdy jest to konieczne, po konsultacji z lekarzem lub farmaceutą, ostrożnie, w najmniejszych skutecznych dawkach i przez jak najkrótszy czas [2-8,25]. Nie powinien być natomiast stosowany bez wyraźnych wskazań, zbyt pochopnie, w zbyt dużych dawkach i na własną rękę. Jest to związane z publikowanymi w ostatnich latach doniesieniami o potencjalnym negatywnym wpływie paracetamolu stosowanego w czasie ciąży na rozwój dziecka w kolejnych latach jego życia.

Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu w ciąży

Bezpieczeństwo stosowania jakiegokolwiek leku w czasie ciąży, w tym także paracetamolu, powinno być bardzo dobrze przeanalizowane. W tym celu należy określić korzyści i ryzyko, jakie płyną z podania danego produktu kobiecie ciężarnej. Aby to zrobić należy przeanalizować indywidualną sytuację zdrowotną kobiety oraz należy uwzględnić farmakokinetykę leku, przenikanie substancji leczniczej przez łożysko i ewentualne oddziaływanie związku na zdrowie dziecka i przebieg ciąży. Pomocne w tym mogą być różne klasyfikacje. Niemniej jednak nie zastąpią one analizy wyników badań, obserwacji, publikacji i metaanaliz, które podczas analizowania bezpieczeństwa stosowania leku w ciąży należy bezwzględnie określać i brać pod uwagę [25].

Paracetamol w klasyfikacjach leków dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Pomocne w określaniu bezpieczeństwa stosowania leku w czasie ciąży mogą być różne klasyfikacje np.: klasyfikacja FDA (nieaktualna już, ale ciągle jeszcze używana), klasyfikacja TGA czy opracowanie prof. Briggsa [2, 26-30]. Warto jednak pamiętać, że klasyfikacje te dają tylko i wyłącznie ogólne wskazówki dotyczące stosowania danego leku w czasie ciąży. Nie

zastąpią one w pełni analizy różnych kwestii, które mają istotną rolę w bezpieczeństwie stosowania leku podczas ciąży. W związku z tym mogą być one jedynie wskazówkami a nie jedyną podstawą do podjęcia decyzji klinicznej [25].

Jeżeli chodzi o paracetamol to:

- Paracetamol zaliczany był do kategorii B wg klasyfikacji FDA (*Food and Drug Administration*). Do tej kategorii zaliczane były substancje, dla których w badaniach przedklinicznych na zwierzętach nie wykazano ryzyka szkodliwego wpływu na płód, ale nie przeprowadzono i nie potwierdzono tego w kontrolowanych badaniach klinicznych u kobiet w ciąży. Ograniczone badania na grupie kobiet nie potwierdziły ryzyka dla płodu. Klasyfikacja ta została opracowana w latach siedemdziesiątych XX wieku i opisywała bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży. Substancje lecznicze były tam klasyfikowane do 5 różnych grup, oznaczanych literami A, B, C, D, X w zależności od wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach i ewentualnie na ludziach. Klasyfikacja ta opierała się w większości na badaniach na zwierzętach, a w bardzo małym stopniu na badaniach na ludziach. Dodatkowo posiadała wiele wad. W związku z tym w 2014 roku FDA opracowała nowy system informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży i w okresie laktacji „Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)” i system ten w ostatecznej wersji z 2020 roku obowiązuje obecnie [26-28].
- Paracetamol zaliczany jest do kategorii A wg klasyfikacji australijskiej TGA. Do tej kategorii zaliczane są substancje lecznicze, które były stosowane przez dużą liczbę kobiet w ciąży i w okresie rozrodczym i dla tych substancji leczniczych nie wykazano wzrostu ryzyka wad rozwojowych oraz innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych działań na płód [29].
- Wg opracowania „*Drugs in Pregnancy and Lactation*” paracetamol zaliczany jest do grupy substancji, dla których dostępne badania na ludziach świadczą o niskim ryzyku jego stosowania w czasie ciąży [2].

Jak wskazują powyższe klasyfikacje, paracetamol jest bezpieczny i może być stosowany przez kobiety w ciąży. Tylko same klasyfikacje i powoływanie się na grupy czy kategorie to trochę za mało. Bo aby w pełni określić, czy dany lek może być bezpiecznie stosowany w ciąży konieczne jest określenie korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania leku w oparciu

o dane naukowe, publikacje, doniesienia naukowe i metaanalizy [25].

Przenikanie paracetamolu przez łożysko

Dotychczas wykazano, że paracetamol przenika przez łożysko. Udokumentowano także, że poziom paracetamolu u płodu jest porównywalny ze stężeniem tego związku we krwi matki [2,3,17,30]. Dodatkowo należy pamiętać, że paracetamol przenika barierę krew-mózg. Co więcej, w czasie ciąży zachodzą pewne zmiany w organizmie matki i płodu, które mogą powodować to, że są oni bardziej narażeni na działanie paracetamolu. Jest to związane z tym, że w ciąży zwiększa się ilość paracetamolu, który jest przekształcany do toksycznego metabolitu N-acetylo-p-benzochinono-iminy (NAPQI) [3,4,9,25,31].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a wady wrodzone u dziecka

Dotychczas wykazano, że stosowanie paracetamolu (doraźnie, w dawkach terapeutycznych, wtedy, gdy jest to konieczne) w ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych wad rozwojowych u dziecka [2,3,32,33].

Wniosek taki wysnuto na podstawie między innymi przeglądu populacyjnego. W tym przeglądzie przeanalizowano ewentualne wystąpienie wad wrodzonych u 11000 niemowląt. Spośród dzieci, które brały udział w badaniu ponad 4500 było narażonych na paracetamol w ciąży. Na podstawie analizy danych wykazano, że w grupie dzieci narażonych na paracetamol w ciąży nie było statystycznie istotnego zwiększonego ryzyka wystąpienia wad w porównaniu z grupą, w której niemowlęta były nienarażone na paracetamol w ciąży. Co więcej wskazano, że stosowanie paracetamolu w I trymestrze ciąży w przypadku wysokiej gorączki i infekcji zmniejsza statystycznie ryzyko wystąpienia wad, które mogłyby być spowodowane gorączką w ciąży [32].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a astma u dziecka

W bazach danych dostępne są badania i analizy, które wskazują na ewentualny związek stosowania paracetamolu w czasie ciąży z wystąpieniem astmy u dziecka w kolejnych latach jego życia. Ryzyko takie, według obserwacji, wzrasta, jeżeli paracetamol jest stosowany w drugiej połowie ciąży. Z kolei, wg tych metaanaliz, stosowanie tego leku do 20 tc ciąży nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia astmy u potomstwa. Związek przyczynowo-skutkowy takiego

oddziaływania nie został w pełni poznany. Najprawdopodobniej związany jest z niekorzystnym oddziaływaniem metabolitu paracetamolu (NAPQI) na komórki nabłonkowe i/lub wynika z hamowania aktywności enzymatycznej COX-2 i wyczerpania rezerwy glutationu przez paracetamol [3,4,34-36].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a ryzyko preeklampsji i żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ)

W jednym opublikowanym badaniu wskazano, że stosowanie paracetamolu w czasie ciąży może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego, nadciśnienia ciążowego, odebrwania łożyska i żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u matki. Badanie polegało na przeanalizowaniu wywiadów, które przeprowadzono u ponad 60000 kobiet, które stosowały paracetamol w ciąży. Wykazano, że kobiety, które stosowały paracetamol w III trymestrze ciąży, miały zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego.

Z kolei stosowanie w drugim i trzecim trymestrze wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich. Może to być związane z ewentualnym zmniejszeniem produkcji prostacyklin. Niemniej jednak jest to tylko i wyłącznie jedno badanie, na podstawie którego nie należy w sposób zdecydowany potwierdzić tego związku [37].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a ryzyko wystąpienia wytrzewiania wrodzonego

Dostępne są wyniki obserwacji i badań, które wskazują, że stosowanie paracetamolu w ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia wytrzewiania wrodzonego [38].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a zaburzenia rozwoju dziecka

W ostatnich latach pojawiło się dużo doniesień, które wskazują na ewentualny związek pomiędzy stosowaniem paracetamolu w ciąży a zaburzeniami rozwoju dziecka w kolejnych latach jego życia. Dotychczas zależności pomiędzy prenatalną ekspozycją na paracetamol a ewentualnym oddziaływaniem na rozwój dziecka zostały zbadane w ponad 29 badaniach obserwacyjnych, w tym u ponad 220 000 par matka-dziecko z różnych części świata [9].

W 2013 opublikowano wyniki dużej analizy. Analiza została przeprowadzona w Norwegii na podstawie wypełnionych ankiet. W ramach badania określano/badano rozwój dziecka (między innymi rozwój psychomotoryczny, zachowanie, temperament, towarzy-

skość, nieśmiałość). Po statystycznym przeanalizowaniu dostępnych odpowiedzi wykazano, że:

- dzieci, których mamy stosowały w ciąży paracetamol przez dłuższy czas (>28 dni) wykazywały gorszy rozwój psychomotoryczny i wyższe poziomy aktywności niż dzieci nienarażone na paracetamol w ciąży;
- dzieci, których mamy stosowały w ciąży paracetamol, ale przez krótszy czas (1-27 dni) też miały gorsze wyniki (niż dzieci nienarażone na paracetamol w ciąży), ale lepsze niż dzieci narażone na długotrwałą ekspozycję [39].

W 2017 roku opublikowana została kolejna praca. Autorzy udokumentowali związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem paracetamolu w ciąży a ryzykiem występowania ADHD u dziecka. Naukowcy przeanalizowali dane norweskich dzieci, w tym 2246 z ADHD. I wykazali, że:

- długotrwałe stosowanie paracetamolu w ciąży (>29 dni) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania ADHD;
- również długotrwałe stosowanie paracetamolu przed ciążą może zwiększać ryzyko występowania ADHD;
- krótkotrwałe stosowanie paracetamolu w ciąży (<8 dni) nie zwiększa ryzyka występowania ADHD [40].

W 2018 roku został opublikowany artykuł, w którym autorzy analizują wyniki dotychczas opublikowanych prac (dotyczące wpływu stosowania paracetamolu w ciąży na występowanie zaburzeń ze spektrum autyzmu, nadpobudliwości z deficytem uwagi i niższego ilorazu inteligencji (IQ)). Wszystkie zawarte w analizie badania, wskazują, że występuje związek pomiędzy stosowaniem paracetamolu w ciąży a występowaniem zaburzeń i niższego ilorazu inteligencji. Im dłuższy czas stosowania paracetamolu w ciąży (szczególnie w III trymestrze), tym większe ryzyko zaburzeń [41,42].

W 2021 roku opublikowano wyniki badania (metaanalizy) w którym udział wzięło 73 881 par matka-dziecko. W badaniu tym określano ekspozycję na paracetamol u matki i dziecka (zarówno w ciąży jak i po porodzie do 18 m.ż) oraz analizowano objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu i ADHD w wieku 4-12 lat. Wyniki tej analizy wskazały, że dzieci narażone na działanie paracetamolu w okresie prenatalnym były o 19% bardziej narażone na zaburzenia ze spektrum autyzmu i o 21% na ADHD w porównaniu do nie-

narażonych na paracetamol dzieci. Chłopcy i dziewczęta wykazywali podobne szanse wystąpienia objawów ASC i ADHD po ekspozycji prenatalnej, chociaż związki te były nieco silniejsze wśród chłopców [43].

W wielu z tych badań, przytoczonych powyżej i dostępnych w bazach naukowych, jest wykazane, że krótkotrwałe stosowanie paracetamolu w ciąży nie wiąże się w sposób istotny z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rozwoju u dzieci w kolejnych latach życia. To narażenie wzrasta wraz z długotrwałym stosowaniem paracetamolu, szczególnie w II i III trymestrze ciąży [43].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a zaburzenia hormonalne u dziecka

W literaturze naukowej dostępne są badania, które wskazują, że stosowanie paracetamolu w ciąży może negatywnie oddziaływać na aktywność hormonów endogennych u dziecka. A to w konsekwencji może zaburzać rozwój neurologiczny, moczowo-płciowy oraz rozrodczy dziecka [9,44,45]. Może to być związane z nie do końca poznanym mechanizmem działania paracetamolu w tym: oddziaływaniem na prostaglandyny, na mechanizmy serotonergiczne, a także na receptory serotonergiczne, opioidowe i kanabinoidowe [9,46].

Stosowanie paracetamolu w ciąży a zaburzenia układu rozrodczego u dziecka

Badania obserwacyjne na zwierzętach i ludziach sugerują, że stosowanie paracetamolu w ciąży może negatywnie wpływać na układ rozrodczy dziecka w kolejnych latach jego życia [2,3,9].

W 11 badaniach obserwacyjnych, obejmujących ponad 130 000 par matka-dziecko, zauważono, że prenatalna ekspozycja na paracetamol może być związana z wystąpieniem zaburzeń układu moczowego i rozrodczego. W szczególności wykazano, że:

- stosowanie paracetamolu w ciąży w 8-14 t.c. zwiększa ryzyko zmniejszonej odległości odbytowo-płciowej u chłopców;
- stosowanie paracetamolu w ciąży dłużej niż 14 dni zwiększa ryzyko wystąpienia wnetrostwa – w szczególności w I i na początku II trymestru;
- jednoczesne stosowanie paracetamolu i NLPZ w ciąży może powodować zmniejszoną odległość odbytowo-płciową u chłopców;
- stosowanie paracetamolu w ciąży może być powiązane ze wcześniejszym dojrzewaniem dziewcząt [2,3,9,47-49].

Wpływ toksycznych dawek paracetamolu w ciąży na zdrowie dziecka

Paracetamol jest stosunkowo bezpiecznym lekiem do stosowania o ile jest przyjmowany w dawkach terapeutycznych. Stosowanie paracetamolu w zbyt dużych ilościach prowadzi do powstania nadmiernych ilości toksycznego metabolitu (NAPQI) oraz wysycenia mechanizmów odpowiedzialnych za jego unieczynnianie. Wtedy NAPQI uszkadza komórki wątroby, co może prowadzić do zatrucia i nawet śmierci [13-16].

Dodatkowo w trakcie ciąży w organizmie kobiety zachodzi wiele zmian, które prowadzą między innymi do zmiany farmakokinetyki leków. Wykazano, że w czasie ciąży farmakokinetyka paracetamolu zmienia się, wydłuża się czas eliminacji leku z ustroju, wydłuża się biologiczny okres półtrwania i w związku z tym organizm dziecka dłużej ma z nim kontakt i dłużej jest na niego narażony [25].

W bazach naukowych dostępne są publikacje donoszące o przypadkach zastosowania dużych dawek paracetamolu przez kobiety w ciąży i ich wpływie na zdrowie mamy i dziecka. Wykazano, że u kobiet, które przyjęły zbyt duże dawki paracetamolu w ciąży, uszkodzenia wątroby, nerek a nawet śmierci. Ponadto udokumentowano, że spożycie bardzo dużych dawek paracetamolu w ciąży prowadziło do:

- uszkodzenia wątroby dziecka;
- obumarcia płodu;
- urodzenia dziecka, które otrzymało 0 pkt w skali Apgar i po kilkudziesięciu godzinach zmarło;
- poronienia (jeżeli przedawkowano paracetamol w I trymestrze).

Co prawda, dostępne są również doniesienia, że pomimo przyjęcia przez kobiety w ciąży dużych dawek paracetamolu dzieci urodziły się zdrowe. Niemniej jednak informacje o szkodliwym wpływie dużych dawek paracetamolu na dziecko wskazują, że należy zachować szczególną ostrożność i jeżeli trzeba przyjmować paracetamol, to należy zażywać go w rekomendowanych dawkach [2,50,51].

Podsumowanie

Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym pierwszego wyboru u kobiet w ciąży.

Stosowany doraźnie i w odpowiednich dawkach nie stanowi ryzyka dla ciąży i dla rozwijającego się dziecka.

Stosowany długotrwanie i/lub w dawkach przekraczających dawki terapeutyczne może być dla dziecka

niebezpieczny; w związku z tym należy zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku i przyjmować go tylko i wyłącznie wtedy, kiedy jest to konieczne, w odpowiednich, rekomendowanych, najmniejszych skutecznych dawkach i wtedy, gdy jest skonsultowane z lekarzem lub farmaceutą.

Piśmiennictwo:

1. Korbut R., i wsp. Farmakologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012
2. Briggs G.G., i wsp. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal nad neonatal risk. Wolters Kluwer, 2017
3. Schaefer C., i wsp. Drugs during pregnancy and lactation treatment options and risk assessment. Elsevier, 2015
4. Tuszyński K., i wsp. Lek i ciąża – bezpieczna farmakoterapia i suplementacja kobiety ciężarnej. Wydawnictwo Farmaceutyczne, Kraków, 2020
5. Bręborowicz G.H., i wsp. Farmakoterapia w położnictwie, PZWL, Warszawa, 2018
6. Friese k., i wsp. Lek w ciąży i laktacji - przewodnik dla lekarzy i farmaceutów. MedPharm Polska, Wrocław, 2014
7. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communications: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. 2015
8. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 12–15 March 2019 PRAC meeting.
9. Bauer, A.Z., et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. Nat Rev Endocrinol. 2021 <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>
10. Józwiak-Bębenista M., i wsp. „Wnet zaboli paracetamol do woli” – przemyślenia na temat szerokiej dostępności leków przeciwbólowych bez recepty lekarskiej. Wszelchświat. 2013, 114, 8-9, 2596-2597
11. Timbrell J., Paradoxs trucizn – substancje chemiczne przyjazne i wrogie. Wydawnictwo Naukowo-Techniczne. Warszawa, 2008
12. Neumann-Podczaska A., i wsp. Miejsce paracetamolu wśród leków przeciwbólowych. Gerontol Pol. 2013, 4, 133–137
13. Słaby M., i wsp. „Tylko dawka czyni truciznę” – czyli bezpieczeństwo stosowania paracetamolu. Terapia i leki, 2019, 75, 7, 389-395
14. Krzyżak-Jankowicz M., i wsp. Metamizol i paracetamol – leki podobne ale nie takie same. Medycyna Paliatywna w Praktyce. 2015, 9,2,59-65
15. Józwiak-Bębenista M., i wsp. Paracetamol: mechanism of action, application and safety concern. Acta Pol Pharm. 2014, 71, 11–23
16. Bertolini A., i wsp. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Reviews. 2006,12,250–275
17. Weigang U.W. et al. Assessment of biotransformation during transfer of propoxyphene and acetaminophen across the isolated perfused human placenta. Pediatr Pharmacol. 1984,4,3,145-153
18. Werler, M. M., et al. Use of over-the-counter medications during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005, 193, 771–777
19. Servey, J. et al. Over-the-counter medications in pregnancy. Am. Fam. Physician, 2014, 90, 548–555
20. Croen, L. A. et al. Infection and fever in pregnancy and autism spectrum disorders: findings from the study to explore early development. Autism Res. 2019, 12, 1551–1561
21. Gustavson, K. et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. Sci. Rep. 2019, 9, 9519
22. Dreier, J. W., et al. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. Pediatrics, 2014, 133, e674–e688
23. Graham, J. M. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. Birth Defects Res. 2020, 112, 943–952
24. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników. Rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego w ginekologii i położnictwie. Leczenie bólu u kobiet ciężarnych, rodzących i w porożu. Ginekologia Polska. 2007, 79,567-577
25. Stolarczyk M., Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży, Almanach URPLWMIpB, 2020,15,4,31-40
26. Food and Drug Administration. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling, 2014
27. Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling: Improved Benefit-Risk Information, 2015

28. Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule, 2020
29. The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy, dostęp online: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
30. Levy G., Evidence of placental transfer of acetaminophen. Pediatrics, 1975, 55,895
31. Mian, P. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling to characterize acetaminophen pharmacokinetics and N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) formation in non-pregnant and pregnant women. Clin. Pharmacokinet. 2020, 59, 97–110
32. Feldkamp M.L., et al. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. Obstet Gynecol. 2010,115,109-115
33. Scialli A.R., et al. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. Reprod Toxicol. 2010a,30,495-507
34. Henderson A.J., et al. Acetaminophen and asthma. Paediatric respiratory reviews. 2013,14,1,9-16
35. Kang E.M., et al. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. Obstetrics and gynecology. 2009, 114,6,1295-1306
36. Parzenowski M.S., et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of weeze at the age 5 years in an urban low-income cohort. Thorax. 20010,65,2,118-123
37. Rebardosa c., et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study. The journal of maternal-fetal&neonatal medicine. 2010, 23,5,371-378
38. Werler M.M., et al. Maternal medication use and risk of gastroschisis and small intestinal atresia. Am J Epidemiol. 2002,155,26-31
39. Ragnhild Eek Brandlistuen et al., Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. International Journal of Epidemiology 2013;42:1702–1713
40. Ystrom E., et al. Prenatal Exposure of acetaminophen and risk of ADHD. Pediatrics. 2017,140,5,1-9
41. Bauer A., et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. Horm Behav. 2018, 101, 125-147
42. Bornehag C., et al. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. Eur Psychiatry. 2018 Jun;51:98-103.
43. Alemany S., et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. European Journal of Epidemiology. 2021 <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00754-4>
44. Bennett, D. et al. Project TENDR: targeting environmental neuro-developmental risks the TENDR consensus statement. Environ. Health Perspect. 2016, 124, A118–A122
45. Wilson, H. A., Creighton, C., Scharfman, H., Cholieris, E. & MacLusky, N. J. Endocrine insights into the pathophysiology of autism spectrum disorder. Neuroscientist. 2020 <https://doi.org/10.1177/1073858420952046>
46. Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A. & Scott, K. F. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology. 2013. 21, 201–232
47. Ernst, A. et al. Acetaminophen (paracetamol) exposure during pregnancy and pubertal development in boys and girls from a nationwide puberty cohort. Am. J. Epidemiol. 2019, 188, 34–46
48. Fisher, B. G. et al. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. Hum. Reprod. 2016. 31, 2642–2650
49. Lind, D. V. et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. Hum. Reprod. 2017, 32, 223–231
50. Wang P.H., Acetaminophen poisoning in late pregnancy. A case report. J Reprod Med. 1997, 42,6,367-71
51. McElhatton P.R., et al. paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service. Reprod Toxicol, 1997,11,85-94

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

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

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

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

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

Summary

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from July 2020 to September 2021, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

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

Albutrepenonakog alfa	Betahistyna	Bromek wekuronium
Alergeny dla celów leczniczych:	Betametazonu dipropionian	Bulewirtyd
Brzoza biała (<i>Betula verrucosa</i>)	+ kalcyptriol	Cefoperazon + sulbaktam
Alitretynoina (postacie doustne)	Betametazonu dipropionian	Ceftolozan + tazobaktam
Alizapryd	+ klotrymazol	Celekoksyb
Altyzyd + spironolakton	Betametazonu dipropionian	Cenegermina
Angiotensyna II	+ kwas salicyłowy	Chlorek lutetu (¹⁷⁷ Lu)
Antytrombina III	Betametazonu dipropionian	Cyprofloksacyna + hydrokortyzon
Asparaginaza	+ neomycyny siarczan	Cyproheptadyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych narodowo)
Atazanawir + kobicystat	Betametazonu walerianian + kliochoinol	Dapagliflozyna + metformina
Autologiczne transdukiowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie	Betametazonu walerianian	Dapiwiryna
Awaprytynib	+ kwas fusydowy	Dapoksetyna
Azelastyna	Betibeglogene autotemcel	Darolutamid
Beklometazon + formoterol	Biktegrawir + emtrycytabina	Darunawir
+ bromek glikopironium	+ alafenamid tenofowiru	Delafloksacyna
Belantamab mafodotin	Blinatumomab	
	Brekspiprazol	

Desmopresyna	Lewonorgestrel + etynyloestradiol, etynyloestradiol (tzw. combination pack)	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), poliomyelitis (inaktywowana) i haemophilus typ b (skoniugowana), adsorbowana
Diacereina		Szczepionka przeciw cholerze (rekombinowana, żywa, doustna)
Doksazosyna		Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA, złożona, adsorbowana)
Eksemestan	Lonoktokog alfa	Szczepionka przeciw ospie prawdziwej (żywy, zmodyfikowany wirus krowianki ze szczepu Ankara)
Elbaswir + grazoprewir	Lormetazepam	Szczepionka przeciw rotawirusowi, pięciowalentna (żywa, doustna)
Elotuzumab	Luspatercept	Szczepionka przeciwko wąglikowi
Enkorafenib	Lutetu chlorek (¹⁷⁷ Lu)	Szczepionka przeciw żółtej febrze (żywa)
Entrektyninb	Lutetu oksodotreotyd (¹⁷⁷ Lu)	Tafluprost + timolol
Enzymy proteolityczne wzbogacone w bromelainę	Macymorelina	Tasimelteon
Epoetyna zeta	Meksyletyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)	Tezakaftor + iwakaftor
Eptakog alfa	Merkaptamina (wskazanie w leczeniu rogówki)	Tobramycyna (roztwór do nebulizacji), (z wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie)
Erybulina	Metreleptyna	Toksyna botulinowa typu A
Famcyklowir	Metyloprednizolon	Treosulfan (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Fenylefryna + ketorolak	Neratynib	Wenotoklaks
Fenylefryna + tropikamid	Netarsudil	Wismodegib
Folitropina delta	Nilotinib	Wonikog alfa
Formoterol + glikopironiowy bromek + budezonid	Odtuszczone proszek z orzechów ziemnych	Wyciąg z kory brzozy (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Glicerol fenylomaślanu	Olaparyb	Zanamiwir (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)
Glukagon (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)	Osilodrostat	Żelazo (izomaltoza żelaza(III)), (preparaty do podawania parenteralnego)
Glukonian sodowo-żelazowy	Patisyran	Żelazo (kompleks wodorotlenku żelaza (III) i karboksymaltozy), (preparaty do podawania parenteralnego)
Guselkumab	Pegylowany turoktokog alfa	Żelazo (kompleks wodorotlenku żelaza (III) i sacharozy), (preparaty do podawania parenteralnego)
Imipenem + cylastatyna + relebaktam	Pertuzumab + trastuzumab	Żelazo (kompleks wodorotlenku żelaza (III) z dekstranem)
Immunoglobulina ludzka przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (WZW B)	Polatuzumab wedotyny	
Indakaterol + glikopironiowy bromek + mometazonu furoinian	Ponatynib	
Indakaterol + mometazonu furoinian	Pseudoefedryna + triprolidyna	
Inotuzumab ozogamycyny	Rawulizumab	
Kalcytriol	Repaglinid	
Kanabidiol (wyłącznie dla produktów rejestrowanych centralnie)	Reteplaza	
Karboprost	Roflumilast	
Klofarabina	Romosozumab	
Kofeina + drotaweryna + metamizol sodowy	Rupatadyna	
Kryzaborol	Sakwinawir	
Kwas alendronowy	Sekukinumab	
Kwas alendronowy + cholekalcyferol, kwas alendronowy + wapń + cholekalcyferol	Seleksypag	
Lizyna + arginina	Semaglutyd	
Lewodopa	Simoktokog alfa	
	Sofosbuwir	
	Sonidegib	
	Sultamicylina (ampicylina + sulbaktam)	
	Szczepionka czterowalentna przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)	
	Szczepionka czterowalentna przeciw grypie (rekombinowana, przygotowana w hodowli komórkowej)	

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu centralnie, opublikowane w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od lipca do września 2021 r.

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

Edotreotyd (PSUSA/00010552/201912), dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym.

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **SomaKit TOC** zawierającego jako substancję czynną edotreotyd i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną edotreotyd i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te przeznaczone są wyłącznie do diagnostyki, do obrazowania za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) nadekspresji receptorów somatostatyny u dorosłych pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* – GEP-NET) w celu lokalizacji guzów pierwotnych i ich przerzutów.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji ostrzeżenia na temat interpretacji obrazów uzyskanych z wykorzystaniem (⁶⁸Ga)-edotreotydu i ograniczenia stosowania.

Fostamatinib (PSUSA/00010819/202010):

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Tavlesse** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną fostamatinib, wskazanego do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang.

immune thrombocytopenia – ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne leki.

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

Galkanezumab (PSUSA/00010733/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Emgality** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną galkanezumab, wskazanego do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat poważnych reakcji nadwrażliwości, które występują zazwyczaj w pierwszym dniu po podaniu galkanezumabu, chociaż zgłoszono też kilka przypadków po kilku dniach lub kilku tygodniach.

Giwosyran (PSUSA/00010839/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Givlaari** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną giwosyran, wskazanego do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (ang. *acute hepatic porphyria* – AHP).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zapalenia trzustki jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako częsta.

Ibrutynib (PSUSA/00010301/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Imbruvica** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną ibrutynib, wskazanego do leczenia dorosłych pacjentów z następującymi nowotworami krwi: chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma* – MCL) u pacjentów, u których choroba nie reaguje na leczenie lub powróciła po wcześniejszym leczeniu; przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukaemia* – CLL) zarówno u wcześniej leczonych, jak i wcześniej nieleczonych pacjentów; makroglobulinemia Waldenströma (WM).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL celem dodania zalecenia odnośnie oceny czynności wątroby i stanu wirusowego zapalenia wątroby. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zaburzeń krwotocznych jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta oraz dodania informacji na temat przypadków utraty wzroku.

Kryzanalizumab (PSUSA/00010888/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Adakveo** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną kryzanalizumab, wskazanego w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyńwookluzyjnym (ang. *vaso-occlusive crisis* – VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji i ostrzeżenia na temat ciężkiego bólu występującego w kontekście reakcji związanej z infuzją.

Lenalidomid (PSUSA/00001838/202012), dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym.

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych **Revlimid, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan** zawierających jako substancję czynną lenalidomid i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną lenalidomid i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te wskazane są do stosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego, zespołów mielodysplastycznych, chłoniaka z komórek płaszczą, chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma* – FL).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji istniejącego już ostrzeżenia o zespole rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome* – TLS).

Midostauryna (PSUSA/00010638/202010)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Rydapt** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną midostaurynę, stosowanego jako lek przeciwnowotworowy w leczeniu osób dorosłych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia* – AML), a także w leczeniu osób dorosłych z następującymi zaburzeniami pewnego rodzaju krwinek białych znanych jako mastocyty: agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczki mastocytarnej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu uzupełnienia informacji na temat zapalenia płuc bez etiologii zakaźnej oraz dodania działań niepożądanych: zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa płuc oraz wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym.

Nintedanib (wskazania oddechowe), (PSUSA/00010319/202010)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Ofev** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną nintedanib, wskazanego do stosowania w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF), innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy* – TMA).

Niraparyb (PSUSA/00010655/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Zejula** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną niraparyb, przeznaczonego do stosowania u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, obejmującym raka jajnika, raka jajowodów lub raka otrzewnej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego zaburzeń funkcji poznawczych (w tym zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji) z częstością występowania określaną jako częsta. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktu 4.7 ChPL, ponieważ problemy z koncentracją mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Panitumumab (PSUSA/00002283/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Vectibix** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną panitumumab, wskazanego do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer* – mCRC) i z genami *RAS* bez mutacji (typ dziki).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 6.6 ChPL w celu uwzględnienia informacji dotyczących filtrów, co zostało już uwzględnione w punkcie 4.2 ChPL.

Pozakonazol (PSUSA/00002480/202010), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Noxafil** zawierającego jako substancję czynną pozakonazol i dopuszczonego do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną pozakonazol i dopuszczonych do obrotu na

poziomie krajowym. Produkty te stosowane są w leczeniu zakażeń grzybiczych u dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania interakcji pomiędzy pozakonazolem a kwasem all-trans-retynowym (ang. *all-trans retinoic acid* – ATRA).

Regorafenib (PSUSA/00010133/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Stivarga** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną regorafenib, wskazanego do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *colorectal cancer* – CRC), z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors* – GIST), z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji na temat niewydolności wątroby, a także zaparcia jako działania niepożądane występujące z częstością określaną jako bardzo częsta oraz najczęściej zgłaszanych rodzajów bólu tj. bólu brzucha i bólu pleców.

Remdesiwir (PSUSA/00010840/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Veklury** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną remdesiwir, wskazanego do leczenia choroby COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) u dorosłych i młodzieży z zapaleniem płuc, u których konieczne jest podawanie tlenu.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania bradykardii zatokowej jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Rukaparyb (PSUSA/00010694/202012)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Rubraca** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną rukaparyb, stosowanego w leczeniu nowotworu jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu jajowodów i pierwotnego nowotworu otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania reakcji nadwrażliwości jako działanie niepożądane z częstością występowania określaną jako częsta.

Rytuksymab (PSUSA/00002652/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczni-

czych **Truxima, Riximyo, Ruxience, Rixathon, Blitzima, Mabthera** dopuszczonych do obrotu centralnie, zawierających jako substancję czynną rytuksymab, wskazanych do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (ang. *Non-Hodgkin's Lymphoma* – NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów (Blitzima), ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis* – GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis* – MPA), pęcherzycy zwykłej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.6 ChPL w celu modyfikacji aktualnego ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego oraz dodania informacji na temat wydzielenia rytuksymabu do mleka kobiecego.

Susoktokog alfa (PSUSA/00010458/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Obizur** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną susoktokog alfa, wskazanego w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania informacji pochodzących z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczących immunogenności (reakcja anamnesticzna i brak skuteczności).

Syrolimus (PSUSA/00002710/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Rapamune** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną syrolimus, wskazanego w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.5 ChPL w celu dodania informacji na temat interakcji między syrolimusem i letermowirem.

Sześćiofluorek siarki (PSUSA/00002822/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **SonoVue** dopuszczonego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną sześćiofluorek siarki, przeznaczonego wyłącznie do diagnostyki w obrazowaniu ultrasonograficznym w celu wzmocnienia echo-genności krwi lub płynów w drogach moczowych, co powoduje poprawę współczynnika sygnału do szumu.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu modyfikacji aktualnego ostrzeżenia na temat ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Talidomid (PSUSA/00002919/202010), (dla produktów dopuszczonych do obrotu centralnie i na poziomie krajowym)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Thalidomide Celgene** zawierającego jako substancję czynną talidomid i dopuszczonych do obrotu centralnie oraz produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną talidomid i dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym. Produkty te stosowane są w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL w celu dodania informacji na temat zaburzeń czynności tarczycy.

Teryflunomid (PSUSA/00010135/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Aubagio** dopuszczanego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną teryflunomid, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis* – MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania działań niepożądanych: zapalenia jelita grubego i nadciśnienia płucnego, z częstością występowania określaną odpowiednio jako niezbyt częsta i nieznana.

Wortioksetyna (PSUSA/00010052/202009)

Powyższa procedura dotyczyła produktu leczniczego **Brintellix** dopuszczanego do obrotu centralnie, zawierającego jako substancję czynną wortioksetynę, wskazanego w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowych działań niepożądanych: ból głowy i hiperprolaktynemia z nieznaną częstością występowania, a także nadmierne pocenie się z częstością występowania określaną jako częsta.

Wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA), prowadzących do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na poziomie krajowym, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków w okresie od lipca do września 2021 r.

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

Baklofen (doustne postacie farmaceutyczne), (PSUSA/00000294/202009)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną baklofen, stosowanych w celu zmniejszenia napięcia mięśniowego m.in. w stwardnieniu rozsianym, w uszkodzeniu rdzenia kręgowego, w udarze mózgu, w porażeniu mózgowym, w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, po urazie głowy.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.4 ChPL, aby uzupełnić informacje na temat zaburzenia czynności nerek, a także punktu 4.9 ChPL w celu dodania szumów usznych jako działanie niepożądane w przypadku przedawkowania baklofenu podawanego doustnie.

Benazepryl (PSUSA/00000313/202011)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną chlorowoderek benazeprilu, wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zastoinowej niewydolności serca, niewydolności nerek.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowego działania niepożądane - zaostrenie łuszczycy, z nieznaną częstością występowania.

Glatiramer (PSUSA/00001529/202011)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną glatiramer, wskazanych w leczeniu pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod oraz w leczeniu nawrotowej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych (lek nie jest wskazany do stosowania w postaci pierwotnie lub wtórnie postępującej choroby).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia o uszkodzeniu wątroby oraz dodaniu działań niepożądanych takich jak: uszkodzenie wątroby i toksyczne zapalenie wątroby z częstością występowania określaną jako rzadko oraz niewydolność wątroby z nieznaną częstością występowania. Ponadto rekomendacja dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu usunięcia działania niepożądanego: poronienie.

Hydroksykarbamid (z wyjątkiem produktów rejestrowanych centralnie), (PSUSA/00009182/202012)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną hydroksykarbamid, wskazanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, zespołów mieloproliferacyjnych jak czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i osteomielifibrozy, ostrej białaczki szpikowej, czerniaka złośliwego, zaawansowanego, opornego na leczenie raka jajnika, płaskokomórkowego raka krtani, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, łuszczyca.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia i informacji o niedokrwistości hemolitycznej.

Hydroksyzyna (PSUSA/00001696/202011)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne chlorek hydroksyzyny i embonian hydroksyzyny, a także wszystkich produktów złożonych zawierających hydroksyzynę.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zwiększenia masy ciała jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

Indapamid (PSUSA/00001731/202011)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną indapamid, wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania zaburzeń erekcji jako działania niepożądanego z częstością występowania określaną jako niezbyt częsta. Ponadto rekomendacja dotyczy także aktualizacji druków informacyjnych, aby dodać bądź zmodyfikować informacje na temat niedoboru magnezu (punkty 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL), hipokaliemii (punkty 4.4 i 4.8 ChPL), hiponatremii i hipochloremii (punkt 4.8 ChPL).

Peryndopryl (PSUSA/00002354/202010)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną peryndopryl, wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, objawowej niewydolności serca, stabilnej choroby niedokrwiennej serca.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.8 ChPL w celu dodania nowych działań niepożądanych: zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti Diuretic Hormone secretion* – SIADH) (częstość występowania: rzadko), depresja (częstość występowania: niezbyt często), nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi (częstość występowania: rzadko), bezmocz i skąpomocz (częstość występowania: rzadko), a także w celu zmiany częstości występowania ostrej niewydolności nerek (ang. *acute renal failure* – ARF) z bardzo rzadko na rzadko.

Sól sulfonowana żywicy polistyrenowej (PSUSA/00002472/202010)

Powyższa procedura dotyczyła produktów leczniczych zawierających sól sulfonowaną żywicy polistyrenowej, wskazanych w leczeniu hiperkaliemii występującej w bezmocz lub w ciężkim skąpomocz, u pacjentów wymagających dializy oraz u pacjentów już dializowanych (hemodializa lub dializa otrzewnowa).

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania lub zmiany informacji odnośnie zwężenia i niedokrwienia przewodu pokarmowego.

Wyciąg etanolowy z: ziela ubioroka gorzkiego (*Iberis amara* L., *planta tota recens*), korzenia arcydzięgla (*Angelica archangelica* L., *radix*), kwiatu rumianku (*Matricaria recutita* L., *flos*), owocu kminku (*Carum carvi* L., *fructus*), owocu ostropestu (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus*), liści melisy (*Melissa officinalis* L., *folium*), liści mięty pieprzowej (*Mentha piperita* L., *folium*), ziela glistnika (*Chelidonium majus* L., *herba*), korzenia lukrecji (*Glycyrrhiza glabra* L., *radix*), (PSUSA/00010800/202011)

Powyższa procedura dotyczyła doustnych produktów leczniczych zawierających wyciąg etanolowy z ziela ubioroka gorzkiego (*Iberis amara* L., *planta tota recens*), korzenia arcydzięgla (*Angelica archangelica* L., *radix*), kwiatu rumianku (*Matricaria recutita* L., *flos*), owocu kminku (*Carum carvi* L., *fructus*), owocu ostropestu (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus*), liści melisy (*Melissa officinalis* L., *folium*), liści mięty pieprzowej (*Mentha piperita* L., *folium*), ziela glistnika (*Chelidonium majus* L., *herba*), korzenia lukrecji (*Glycyrrhiza glabra* L., *radix*), stosowanych w czynnościowych zaburzeniach żołądkowo-jelitowych związanych z motoryką przewodu pokarmowego takich jak dyspepsja czynnościowa czy zespół jelita drażliwego.

- Zmiana dotyczy aktualizacji punktu 4.3 ChPL w celu dodania przeciwwskazania stosowania leku u pacjentów u których występuje lub w przeszłości występowała choroba wątroby lub jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje inne leki, które mogą powodować uszkodzenie wątroby. Rekomendacja dotyczy także aktualizacji punktów 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o odnotowywanych przypadkach polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug induced liver injury* – DILI) oraz dodania DILI jako działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania.

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

Edarclor (azilsartan medoxomil + chlorthalidone), NL/H/3333/001-2/PSUR

Powyższa procedura podziału pracy dotyczyła produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne azylsartan medoksomilu i chlortalidon, wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych i obejmowała ocenę danych w okresie od 25 sierpnia 2017 r. do 24 sierpnia 2020 r.

Produkt leczniczy Edarclor, zawierający jako substancje czynne azylsartan medoksomilu i chlortalidon, został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 20 grudnia 2011 r. w Stanach Zjednoczonych. W Unii Europejskiej produkty złożone zawierające ww. substancje są zarejestrowane w Holandii, Grecji i Portugalii od listopada 2015 r.

Ekspozycję na produkt leczniczy po wprowadzeniu go do obrotu w okresie sprawozdawczym oszacowano na 468 962,6 pacjento-lat w Europie i 933 612 pacjento-lat na świecie. W sponsorowanych przez firmę badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego azylsartan medoksomilu i chlortalidon poddano ekspozycji łącznie 6 186 osób, z czego 3 590 osób otrzymało aktywne leczenie.

W okresie sprawozdawczym dokonano aktualizacji druków informacyjnych w celu dodania ostrzeżenia na temat ostrej krótkowzroczności i jaskry z wtórnym kątem przesączania.

Nie zidentyfikowano żadnych nowych znaczących informacji dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do aktualnych istotnych zidentyfikowanych i potencjalnych ryzyk oraz brakujących informacji. Zgłoszone działania niepożądane są zgodne z profilem bezpieczeństwa chlortalidonu i azylsartanu medoksomilu.

W okresie objętym przeglądem przeprowadzono 3 zakończone badania kliniczne dla azylsartanu medoksomilu, ale żadnego dla azylsartanu medoksomilu z chlortalidonem. W pierwszych dwóch badaniach nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, a pozostałe badanie jest częścią PIP i będzie oceniane w ramach procedury (EMA/H/C/002293/0000) dla azylsartanu medoksomilu. Przeprowadzono także badania nieinterwencyjne (2 zakończone i 2 trwające w okresie raportowania) z zastosowaniem azylsartanu medoksomilu z- lub bez chlortalidonu. W badaniach tych nie zidentyfikowano żadnych nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Ponadto, w innych prowadzonych badaniach nie zidentyfikowano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa.

Publikacje przedstawione przez podmiot odpowiedzialny również nie dostarczyły nowych wniosków dotyczących bezpieczeństwa.

W świetle przedstawionych informacji uznano, że nie ma nowych istotnych informacji wpływających na ogólny profil bezpieczeństwa produktów złożonych zawierających azylsartan medoksomilu i chlortalidon. Profil korzyści i ryzyka dla ww. produktów leczniczych nie zmienia się, dlatego zaleca się utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów leczniczych.

Droslind, Nusvelta, Slenma, Slinda, Stelista (drospirenone), SE/H/1809/001/DC, SE/H/1810/001/DC, SE/H/1811/001/DC, SE/H/1868/001/DC, SE/H/1869/001/DC, SE/H/1893/001/DC

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

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

Ekspozycję na drospirenon w badaniach klinicznych oszacowano na 3163 pacjentki, przy czym 3110 pacjentkom podawano drospirenon w dawce 4 mg. Ekspozycję marketingową na drospirenon oszacowano na 66 770 pacjento-lat w okresie sprawozdawczym i 122 509 pacjento-lat od czasu wprowadzenia produktu na rynek.

W okresie sprawozdawczym nie pojawiły się żadne nowe dane dotyczące skuteczności drospirenonu.

Podmiot odpowiedzialny poinformował o aktualnie ocenianym sygnale o oponiakach w związku ze stosowaniem progestagenów.

W badaniach klinicznych, raportach po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu i w danych literaturowych nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Nie pojawiły się również żadne nowe informacje dotyczące istotnych zidentyfikowanych i potencjalnych ryzyk.

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

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

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

Streszczenie

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

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

Summary

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

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 7-10 czerwca 2021 r. (część 2)

Ceftriakson - zapalenie wątroby (EPITT nr 19603)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działania niepożądane: zapalenie wątroby i cholestatyczne zapalenie wątroby, oba z nieznaną częstością występowania.

Tofacytynib - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event* - MACE) i nowotwory złośliwe z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. *non-melanoma skin cancer* - NMSC) z badania klinicznego (EPITT nr 19382).

- Zmiana nastąpiła w punktach 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), 4.8 (Działania niepożądane), 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne) ChPL. Zmiany w drukach informacyjnych były wynikiem zakończonego badania

klinicznego (A3921133) z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu tym obserwowano zwiększoną częstość występowania zawału mięśnia sercowego podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa, a także zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych z wyłączeniem NMSC, szczególnie raka płuca i chłoniaka.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 5-9 lipca 2021 r.

Donepezil – zaburzenia przewodzenia serca, w tym wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (TdC „balet serca”) (EPITT nr 19667)

- Punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostroż-

ności dotyczące stosowania), 4.5 (Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL zaktualizowano o nowe informacje na temat chorób układu krążenia tj. odnotowanie wystąpienia przypadków wydłużenia odstępu QT i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* u pacjentów stosujących donepezil oraz zalecenie zachowania ostrożności przede wszystkim w sytuacji jednoczesnego stosowania leku z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab – zapalenie pęcherza o podłożu immunologicznym (EPITT nr 19610)

- W punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) ChPL dodano informacje odnośnie niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego jako działanie niepożądane leku.

Oktreotyd – zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (EPITT nr 19661)

- Dokonano aktualizacji informacji w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL na temat zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (ang. *pancreatic exocrine insufficiency* – PEI).

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), Comirnaty – zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia (EPITT nr 19712)

- Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) w celu dodania informacji na temat wystąpienia przypadków zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki, a także rekomendacji dla pracowników opieki zdrowotnej odnośnie postępowania.

Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami), Spikevax (wcześniej znana pod nazwą COVID-19 Vaccine Moderna) – zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia (EPITT nr 19713).

- Zmiana nastąpiła w punktach 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) w celu dodania informacji na temat wystąpienia przypadków zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki, a także rekomendacji dla pracowników opieki zdrowotnej odnośnie postępowania.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 30 sierpnia – 2 września 2021 r.

Metotreksat – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (EPITT nr 18473)

- Punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ChPL zaktualizowano o nowe informacje o odnotowanych przypadkach postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML).

Ponatynib – zapalenie tkanki podskórnej (EPITT nr 19681)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działania niepożądane występujące z częstotliwością określaną jako rzadko: zapalenie tkanki podskórnej, w tym rumień guzowaty.

Materiały źródłowe:

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

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

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Zgłaszanie niepożądanych działań leków – przypomnienie

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

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

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

Na naszej stronie internetowej:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Instrukcja_wypełniania_formularzy_NDL.pdf znajdują się także wskazówki jak wypełnić formularz.

Formularze opracowane przez Urząd nie są obowiązkowe. Można skorzystać z dowolnych szablonów lub

opis przypadku zawrzeć w zwykłym liście.

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

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

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

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