

Rodzaje informacji o leku oraz ich przeznaczenie

Łukasz Dzioba¹, Andrzej Stańczak²,

¹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

² Zakład Farmacji Szpitalnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe: Informacja o produkcie leczniczym, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ulotka dla Pacjenta, Oznaczenie opakowań, Test czytelności ulotki.

Key words: Medicinal product information, Summary of Medicinal Product Characteristics, Patient Leaflet, Labeling, Readability test

Streszczenie

Informacje o produkcie leczniczym jego składzie oraz sposobie podania są dostępne w Ulotce dla Pacjenta oraz Charakterystyce produktu Leczniczego. Dostęp do ulotki jest powszechny, ponieważ stanowi ona dodatek do opakowania każdego leku. ChPL dedykowana jest pracownikom służby zdrowia, stąd dostęp do ChPL jest ograniczony do kilku kanałów dystrybucji tej informacji. Oba dokumenty są ważne z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii, ich znajomość pozwala na skuteczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych stosowanego leku.

Abstract

Medicinal product information, its composition and how to use it properly are included in both Patient Leaflet and Summary of Medicinal Product Characteristic. Access to Patient leaflet is wide, due to it is a part of medicinal product package. Since Summary of Medicinal Product Characteristic is dedicated to healthcare professionals its availability has been limited to few distribution canals. Both of mentioned documents are

important due to safety view point, hence being familiar with theirs content can decrease risk of appearance of adverse drug reactions.

Wprowadzenie

Czy współczesna medycyna, pacjenci oraz fachowy personel służby zdrowia potrzebują informacji o leku? Odpowiedź na tak postawione pytanie nie budzi żadnych wątpliwości i może być tylko jedna – tak. Jednak czy potrafimy jednoznacznie, bez zaczerpnięcia informacji u źródła odpowiedzieć na nie, podając przy tym stosowne argumenty? Może się zdarzyć, że o ile odpowiedź jest prosta, o tyle znalezienie dlań właściwej argumentacji, może nastreczyć pewnych problemów. Nie ulega wątpliwości, że sprawny przepływ tej informacji, a co ważniejsze świadomość powszechnego dostępu do niej może wpłynąć na usprawnienie procesu leczenia pacjentów, z drugiej strony pacjent niedoinformowany może np. źle stosować lek [1]. Poniższe opracowanie ma na celu przybliżenie Państwu tematyki informacji o leku, a także przedstawienie w zarysie zagadnień dotyczących przeznaczenia oraz właściwych grup odbiorców.

Czym jest informacja o leku? „Informacja”, za słownikiem języka polskiego, to:

- 1) «wiadomość o czymś lub zakomunikowanie czegoś»
- 2) «dział informacyjny urzędu, instytucji»
- 3) «dane przetwarzane przez komputer».

Brak jest jakichkolwiek opracowań czy regulacji dotyczących definiowania czym jest lub czym powinna być informacja o leku. Powodu można upatrywać w obszerności zagadnienia. Teoretycznie, każda informacja dotycząca produktu leczniczego – w radiu, telewizji, prasie – może być traktowana jako informacja o leku. Ustawa Prawo farmaceutyczne [2], określa jak powinna wyglądać oraz co zawierać pisemna informacja o leku. Dodatkowo znajdziemy w niej zapisy dotyczące reklamy produktów leczniczych. Brak jest natomiast wzmianki o tym, czym jest sama informacja, jak ją klasyfikować, kiedy mamy do czynienia z informacją o leku, kiedy z tekstem, który z fachową informacją nie ma nic wspólnego. Wszelkie dokumenty, zarówno narodowe, jak i europejskie dotyczą wyłącznie pisemnej informacji o leku i tej informacji dotyczyć będzie niniejsze opracowanie.

Zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne [2] oraz dyrektywą Parlamentu Europejskiego [3], każdy produkt leczniczy, o którego dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej ubiega się podmiot odpowiedzialny, powinien posiadać właściwą i aktualizowaną informację o leku. Dotyczy to zarówno informacji dla pacjenta (ulotka dla pacjenta), informacji dla pracowników służby zdrowia (ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego), ale także samego sposobu oznakowania opakowań bezpośrednich i zewnętrznych.

Odbiorcy informacji o leku

Ulotka dla Pacjenta. Jest informacją opracowaną na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [4], dostępna jest w formie odrębnego wydruku załączonego do każdego opakowania produktu leczniczego [1]. Ulotka, podobnie jak ChPL, jest dokumentem zatwierdzanym podczas procesu rejestracji leku[1].

Ulotka zawiera sześć punktów, wśród których znajdują się:

1. Opis leku oraz informacja, w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku
3. Jak stosować lek
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek
6. Inne informacje [2].

Zagadnieniem, które w szczególności interesuje pacjentów, jest bezpieczeństwo stosowania leku, prawdopodobieństwo i możliwe działania niepożądane mogące wystąpić podczas terapii [5]. Komisja Europejska, będąc świadomą potrzeb pacjentów, zobowiązała podmioty odpowiedzialne do opracowywania ulotki, zawierającej wszelkie niezbędne informacje dotyczące leku, włączając w to informacje o ewentualnych działaniach niepożądanych [6]. Pacjent otrzymał więc dokument równocenny z dokumentem dla profesjonalistów w służbie zdrowia.

W efekcie dla przeciętnego obywatela tekst był tekstem niezrozumiałym [5]. Dyrektywa europejska [3], została w pełni zaimplementowana w roku 1999. Rok wcześniej, w 1998 r. Komisja Europejska opracowała wytyczne dotyczące testu czytelności ulotki [7]. Taki test miała w założeniu przejść każda ulotka przed dopuszczeniem leku do obrotu, a sam tekst ulotki miał być opracowany w sposób czytelny i przystępny dla pacjenta [7]. Od listopada 2005 r. podmioty odpowiedzialne są prawnie zobowiązane do testowania ulotek załączanych do opakowań z lekiem. Taki wymóg postawił Parlament Europejski opracowując dyrektywę 2001/83/EC [3], zastąpioną następnie przez dyrektywę 2004/27/EC [8], definiując jednocześnie, że ulotka powinna być „czytelna, jasna i prosta w użyciu”. Sam test czytelności przeprowadzany jest przez doświadczonych pracowni-

ków firm farmaceutycznych bądź pracowników specjalizujących się w tego typu działalności firm outsourcingowych (zewnętrzne). Populacja grupy biorącej udział w badaniu powinna być heterogenna względem płci, wieku i – co ważne – wykształcenia (bez osób związanych z branżą medyczną). Celem przeprowadzanego testu jest zatem sprawdzenie, czy informacje zawarte w ulotce noszą ze sobą właściwy przekaz osobom, które lek stosują. W założeniu test ma zapewnić, że treść jest czytelna, przyswajalna, a poszukiwana informacja łatwa do odnalezienia. Dzięki temu pacjent będzie w stanie w sposób właściwy postępować z zaordynowanym lekiem.

Na ogół test czytelności wystarczy przeprowadzić w jednym z języków urzędowych Unii Europejskiej. Brak jest badań na temat przełożenia wyników testu przeprowadzonego np. na populacji pacjentów z Francji, na populację pacjentów z innego kraju wspólnoty.

Oprócz pierwszego dopuszczenia do obrotu, kiedy test czytelności ulotki jest wymagany, konieczne jest jego przeprowadzenie, gdy następuje zmiana kategorii dostępności leku (np. z Rp na OTC), a także ma miejsce rejestracja nowej postaci tego samego leku.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

ChPL opracowywana jest na podstawie podstawowej informacji o leku przygotowywanej przez firmę (ang. Company Core Data Sheet – CCDS). Jest to główna monografia leku, którą dysponuje Podmiot Odpowiedzialny. Z uwagi na swój kliniczny profil terminologia CCDS, a zatem i ChPL, jest przeznaczona wyłącznie dla profesjonalistów służby zdrowia. Mając zatem do czynienia ze specjalistycznymi dokumentami, należy zapytać, jaka jest dostępność tych dokumentów dla praktyków służby zdrowia? Aktualnie ChPL można pozyskać z następujących źródeł:

- oficjalna strona Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl)
- piśmiennictwo branżowe (np. Almanach, wydawany przez URPL)
- portale internetowe (np. Centrum Informacji o Leku www.leki-informacje.pl)
- przedstawiciele medyczni firm farmaceutycznych.

W praktyce najskuteczniejszą metodą pozyskiwania ChPL są przedstawiciele medyczni.

Warto podkreślić, że lekarz ma prawo wymagać dostarczenia mu aktualnej ChPL interesującego go produktu leczniczego, przedstawiciel medyczny zaś ma obowiązek taki dokument posiadać i przedstawić [2].

W celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, każda firma według ustawy Prawo farmaceutyczne – podmiot odpowiedzialny przedkłada do agencji właściwej ds. leków komplet dokumentów, określanych jako dokumentacja rejestracyjna. Dokumentacja składa się zwykle z 5 modułów zawierających szczegółowe dane oceniające jakość produktu, dane z badań nieklinicznych oraz wyniki badań klinicznych. Ważnym elementem każdej tego typu dokumentacji jest moduł 1, który gromadzi wszelkie dane określone mianem administracyjnych. Nieodłączną częścią tego modułu jest punkt 1.3, do którego załączone są druki informacyjne. Zgodnie z artykułami 8(3) oraz 11 Dyrektywy 2001/83/EC i artykułem 6(1) Regulacji Komisji Europejskiej 726/2004 [4], Charakterystyka produktu leczniczego musi zostać załączona do punktu 1.3 każdej dokumentacji składanej przez Podmiot odpowiedzialny ubiegający się o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy. Dodatkowo w dniu uzyskania pozwolenia agencje właściwe ds.

leków informują przyszły podmiot odpowiedzialny o akceptacji tych druków. Ponieważ ChPL stanowi zbiór ustalonych i zaakceptowanych podczas całej procedury rejestracyjnej informacji, wszelkie zmiany do tych druków podlegają tym samym prawom – muszą być zaakceptowane przez odpowiednią agencję/urząd, który zaakceptował pierwotną dokumentację w procedurze dopuszczania do obrotu. [4].

Wytyczna Komisji Europejskiej przedstawia zasady obowiązujące przy prezentacji informacji w ChPL [4], a podmiot przygotowujący powinien zachować odpowiednią strukturę umieszczając istotne informacje wyłącznie w punkcie odnoszącym się do tej informacji. Wyjątek stanowią zagadnienia odnoszące się do więcej niż jednego punktu, wówczas dopuszcza się stosowanie odniesień. Język ChPL powinien być jasny i rzeczowy. Nie dopuszcza się odwołań do innych produktów leczniczych, nawet należących do tej samej klasy terapeutycznej [4]. Dla każdej mocy, postaci farmaceutycznej i drogi podania, Podmiot zobowiązany jest przygotować oddzielną ChPL. Pewne odniesienia do innych mocy i/lub postaci farmaceutycznych dopuszczalne są wyłącznie, gdy dawkowanie leku i sama terapia związana jest z różnymi mocami i/lub postaciami leku.

W przygotowywaniu charakterystyk pomagają podmiotom tzw. szablony (QRD templates – Quality Review Documents) [4].

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera najczęściej 10 sekcji/punktów ułożonych we właściwej hierarchii.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Nazwa produktu leczniczego
2. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych
3. Postać farmaceutyczna
4. Dane kliniczne
5. Właściwości farmakologiczne
6. Dane farmaceutyczne

7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
8. Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia
10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego
11. Dezymetria – napromieniowanie wewnętrzne
12. Instrukcja, jak przygotować radiofarmaceutyk.

Tekst ChPL to dokument jednolity, którego każda sekcja jest istotna z punktu bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów. W codziennej praktyce wydaje się jednak, że najbardziej istotną sekcją ChPL będzie sekcja 4, zatem dane kliniczne, które w obrębie sekcji podzielone zostały na podsekcje od 4.1-4.9. W dalszej części wzmiankowane podsekcje zostaną omówione szerzej.

4.1. Wskazania do stosowania

Wskazania powinny być opisane jasno i zwięźle, definiując jednostkę chorobową lub stan z podziałem na wykorzystanie leku w leczeniu (prowadzącym do całkowitego wyleczenia bądź modyfikującym rozwoju/postęp choroby), w profilaktyce (pierwotnej i wtórnej) oraz w diagnostyce. Jeśli to możliwe, należy zdefiniować docelową grupę pacjentów, zwłaszcza, jeśli są ograniczenia zastosowania leku w innych populacjach.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz lub wydawanych na receptę lekarską do zastrzeżonego stosowania (art. 23 prawa farmaceutycznego [2]) wymagających podjęcia specyficznych działań lub zapewnienia warunków właściwych dla bezpieczeństwa stosowania sekcja 4.2 powinna rozpocząć się od dokładnego opisanie powyższych.

4.3 Przeciwwskazania

W tej sekcji opisywane są sytuacje, w których produkt leczniczy ze względów bezpieczeństwa nie może być administrowany. Należy wymienić w sposób jednoznaczny i klarowny wszelkie stany z uwzględnieniem zdiagnozowanej choroby, chorób towarzyszących, czynników demograficznych, predyspozycji osobniczych (metabolizm, immunologia, genotyp, wcześniejsze działania niepożądane). Przeciwwskazaniem do podania leku może być także jednoczesne podawanie innych leków. Wówczas poza informacją w tym punkcie, należy zamieścić odniesienie do sekcji 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Kolejność ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności powinna być determinowana ważkością podanych informacji o bezpieczeństwie. Treść tej sekcji będzie się różnić dla każdego produktu i wskazań terapeutycznych. W sekcji 4.4 opisywane są wyłącznie zagrożenia, które prowadzą do specjalnych środków ostrożności przy użyciu lub gdy istnieje konieczność poinformowania o tym zagrożeniu przedstawicieli służby zdrowia. Populacje pacjentów, dla których przeciwwskazane jest stosowanie leku, wymienione są w sekcji 4.3 i nie ma potrzeby powtórnego prezentowania tych grup.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Sekcja 4.5 powinna zawierać informacje potencjalnie istotne z klinicznego punktu widzenia wynikające z właściwości farmakodynamicznych leku bądź badań farmakokinetycznych przeprowadzonych in vivo, ze szczególnym naciskiem na interakcje. W pierwszej kolejności opisywane są interakcje mające wpływ na prezentowany lek, jako kolejne interakcje wpływające na stosowanie innych leków. Wszystkie interakcje prezentowane w ChPL powinny kierować do sekcji 4.5.

4.6 Ciąża i laktacja

W gestii podmiotu odpowiedzialnego leży dostarczenie odpowiedniego uzasadnienia dla stosowania produktu w okresie ciąży i laktacji. Są to informacje istotne dla lekarzy oraz pacjentów. W ogólnej ocenie należy wziąć pod uwagę całą dostępną na ten temat wiedzę, wyniki badań klinicznych, badań po dopuszczeniu do obrotu, wyniki badań nieklinicznych, farmakologię oraz dostępną wiedzę na temat innych leków z tej klasy. Jeśli lek jest przeciwwskazany w okresie ciąży i laktacji, taka informacja powinna znaleźć się w sekcji 4.3.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Na podstawie farmakodynamicznego i farmakokinetycznego profilu leku, znanych działań niepożądanych i/lub danych dotyczących specyficznych populacji pacjentów w zakresie wpływu na prowadzenie pojazdów, bezpieczeństwa na drodze czy obsługi urządzeń należy określić czy produkt leczniczy: a) wpływa/ nie wpływa, b) ma niewielki wpływ, c) ma umiarkowany wpływ, d) wpływa w znaczący sposób na wymienione czynności. Ewentualny czas niezdolności do wykonywania czynności wymienionych powyżej, powinien zostać oszacowany. Dla przypadków c oraz d należy zamieścić wskazówki dotyczące specjalnych środków ostrożności podczas stosowania (punkt d dodatkowo powinien referować do sekcji 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Sekcja 4.8 powinna zawierać wszystkie działania niepożądane zgromadzone podczas badań klinicznych, porejestacyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa oraz raportowania spontanicznego, dla których związek przyczynowo skutkowy jest co najmniej możliwy. Treść tej sekcji powinna być potwierdzona

danymi zamieszczonymi w Module 2 – Przeglądzie Danych Klinicznych (Clinical Overview), dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego. Sekcja 4.8 podlega ciągłemu przeglądowi i jeśli zachodzi potrzeba także zmianom, w celu zapewnienia dostępu do najnowszych danych o bezpieczeństwie stosowania leku pracownikom służby zdrowia. Dodatkowo sekcja może zostać uaktualniona w momencie przedłużania okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (po pięciu latach od daty pierwszej rejestracji), kiedy profil bezpieczeństwa jest już lepiej poznany, a także na etapie prezentowania każdego trzyletniego PSUR (Raportu Okresowego o Bezpieczeństwie Leku).

4.9 Przedawkowanie

Sekcja 4.9 przedstawia sygnały oraz ostre symptomy, a także potencjalny efekt działania kolejnych dawek leku, opisy oparte na dostępnych danych pochodzących z przypadków nieumyślnego i pomyłkowego przekroczenia dawki, ale również z odnotowanych prób samobójczych.

Rozważając wszystkie dostępne dowody, należy przedstawić proponowane postępowanie na wypadek przedawkowania, włączając metody usprawniające eliminację leku, jak dializa czy podawanie antagonistów/antidotów, bez rekomendacji dotyczących ich dawkowania, w celu uniknięcia ewentualnych nieporozumień związanych z dawkowaniem leku w ChPL.

Podsumowanie

Informacja o leku stanowi zbiór istotnych informacji z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii. Ze względu na swój charakter może występować w postaci Ulotki dla pacjenta, przeznaczonej głównie dla pacjentów oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego, przeznaczonej dla pracowników służby zdrowia. Na ile są to dokumenty istotne, potwierdzać

może wiele zmian, które dokonano o momencie wprowadzenia pierwszych informacji o leku, pierwszych ulotek do dnia dzisiejszego. Podjęto problem skomplikowanego języka, terminologii używanej w ulotkach, co zaowocowało wymogiem przeprowadzania testów czytelności ulotki przed dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu. Niestety, podobnych działań nie obserwuje się w kierunku Charakterystyk Produktów Leczniczych. Brak jest ponadto danych, które mogłyby w sposób jednoznaczny wykazać, w jakim stopniu wiedza zawarta w ChPL i czy w ogóle jest poprawnie wykorzystywana przez pracowników służby zdrowia. Liczba błędów medycznych, w tym także wynikających z błędów farmakoterapii, a stanowiących ósmą przyczynę zgonów w USA, mogłaby potwierdzić hipotezę, że wykorzystanie tej informacji jest znikome, a przynajmniej niewielkie [10]. Niewątpliwie istnieje potrzeba dalszych badań i zgłębienia zagadnienia, co w przyszłości może skutkować wypracowaniem mechanizmów do weryfikacji zrozumienia treści, czy też efektywnego dotarcia z fachową informacją do lekarza, analogicznie do narzędzi wykorzystywanych dla ulotek dla pacjentów.

PIŚMIENNICTWO:

- 20 Tips to Help Prevent Medical Errors. Patient Fact Sheet. AHRQ Publication No. 00-PO38, February 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne – Dziennik Ustaw Nr 45 z 2008 r., poz. 271
- Dyrektywa 2001/83/EC Komisji Europejskiej z dnia 6 listopada 2001 r.
- Notice to Applicant, A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC), European Commission, September 2009.
- Carrigan N, D.K.Raynor, Knapp P, "Adequacy of Patient Information on Adverse Effects. An Assessment of Patient Information Leaflets in the UK", Drug Safety 2008; 31 (4): 305-312.
- European Commission. EEC Directive 92/27/EEC on labeling of medicinal products for human use and on package leaflets (OJ No. L113 of 30 April 1992).
- European Commission. Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use version 29, 1998.
- Dyrektywa 2004/27/EC Komisji Europejskiej z dnia 31 marca 2004 r.
- Komunikat Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 marca 2008r., w sprawie nadawania oraz zmiany nazwy produktu leczniczego.
- Michaels AD, Ohman M, Alexander KP i wsp. „Medication Errors in acute cardiovascular and stroke patients – a scientific statement from the American Heart Association”, Circulation, 2010; 121:1664-1682.