



**Obecni na posiedzeniu pracownicy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobow Medycznych i Produktow Biobojczych:**

Marcin Kolakowski – Wiceprezes ds. Produktow Leczniczych

Rafal Giziński – Departament Prawny

Malgorzata Moczyńska – specjalista, Sekretariat Wiceprezesa ds. Produktow Leczniczych

Agnieszka Barcikowska – Z-ca Dyrektora Departamentu Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktow Leczniczych

Andrzej Karczewicz - Dyrektor Departamentu Nadzoru i Badan Klinicznych Wyrobow Medycznych

Emilia Szarszewska - Departament Nadzoru i Badan Klinicznych Wyrobow Medycznych

Beata Koziozemska - Departament Nadzoru i Badan Klinicznych Wyrobow Medycznych

**Omowienie przebiegu posiedzenia:**

Ad. 1, 2

Po otwarciu posiedzenia Przewodniczacy prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek stwierdzil brak uwag do porzadku obrad. Nastepnie Przewodniczacy odczytal uwagi do przygotowanych projektow uchwal i protokolu. Uzgodniono modyfikacje protokolu i uzasadnienia merytorycznego uchwały nr 3 dotyczacej produktu ██████████, krem (20 mg + 10 mg)/g. Czlonkowie Komisji PL przyjeli zaproponowane zmiany i nastapilo zatwierdzenie protokolu z posiedzenia Komisji PL z dnia 14 czerwca 2012 r. oraz trzech uchwal.

Glosowanie:

4 glosy za przyjeciem protokolu i uchwal ( w tym glos Przewodniczacego)

1 czlonek wstrzymal sie od glosowania.

Ad. 4.

Nastepnie Przewodniczacy zapytal czy sa do omowienia sprawy organizacyjne.

Prof. Piotr Fiedor ponowil propozycje omawiania przez Komisje PL stanowiska Polski w sprawie ograniczenia wskazan dla produktow zarejestrowanych centralnie i ujednoczenia wskazan dla odpowiednich produktow zarejestrowanych w procedurze narodowej. Sprawa wymaga jednak decyzji Pana Prezesa. Kazdy zainteresowany moze zglosic poprzez Prezesa swoje uwagi do wskazan produktu zarejestrowanego centralnie, ktore beda omawiane w trakcie harmonizacji wskazan w tej procedurze.

Ad. 5.

Referujacy temat Pan dr n. med. Janusz Szyndler powiedzial, ze sprawa dotyczy dokumentacji klinicznej rejestrowanego produktu zawierajacego *Adapalenum*, krem i zel 1 mg/g, ktory jest odpowiednikiem produktu ██████████ krem i zel, 1 mg/g.

Problem polega na tym, ze podmiot odpowiedzialny nie przedstawil zadnych badan klinicznych dokumentujacych kliniczna rownowaznosc miedzy tymi produktami co spowodowalo negatywna ocene eksperta oceniajacego dokumentacje. Oceniajacy stwierdzil, ze podmiot powinien przedstawic dokumentacje z badan klinicznych dowodzaca bezpieczenstwa i skutecznoSci proponowanego produktu. W przeciwnym wypadku pierwsze zastosowanie produktu u ludzi odbędzie sie dopiero po dopuszczeniu do obrotu leku i wydaniu go pacjentowi z apteki.

Argumentacja podmiotu odpowiedzialnego w odpowiedzi na uwagi eksperta opiera sie na tym, ze jest to srodek stosowany i dzialajacy miejscowo i wg regulacji europejskiej CPMP/EWP/239/95 dotyczacej wymagań klinicznych dla produktow stosowanych miejscowo

i działających miejscowo, które zawierają znane substancje czynne, głównym sposobem udowodnienia równoważności klinicznej są wyniki badań klinicznych, ale w pewnych uzasadnionych przypadkach można wykorzystać również badania *in vitro* lub badania na zwierzętach. Jako uzasadnienie podmiot odpowiedzialny podaje, że produkt jest dokładnym odpowiednikiem produktu leczniczego ██████████. Skład produktu pod względem jakościowym i ilościowym jest zgodny według załączonej specyfikacji, a ponieważ lek nie przenika do organizmu i działa wyłącznie miejscowo to badania kliniczne nie miałyby uzasadnienia.

Podmiot podkreśla, że nie jest aktualnie dostępny inny zwalidowany model zwierzęcy, który pozwoliłby na ustalenie równoważności klinicznej, dlatego dodatkowo przedstawia badania o charakterze fizyko-chemicznym (rozmiary cząstek, pH).

Nieznaczne różnice występują tylko w pH, poza tym zgodność z porównywanym produktem ██████████ jest pełna.

Do opinii Komisji pozostawiono dopuszczalność argumentacji podmiotu odpowiedzialnego, że nie jest konieczne przedstawianie wyników badań klinicznych w tym przypadku.

Referujący przytoczył dokładny zapis ze wspomnianej wytycznej i zarekomendował przychylenie się do argumentacji podmiotu odpowiedzialnego.

Pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek odniósł się do różnicy w pH porównywanych produktów. Niewielka różnica (7,1 i 7,3) jest bez znaczenia dlatego należy oszczędzić pacjentom niepotrzebnych badań jeśli możliwe jest skorzystanie z modelu zwierzęcego.

Następnie odbyło się głosowanie nad wnioskiem:

Czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji klinicznej produktu leczniczego zawierającego substancję czynną *Adapalenum*, krem i żel 1 mg/g, w jej obecnej formie?

Głosy za: 5 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

#### Ad. 6

Referujący prof. Piotr Fiedor przedstawił, że produkt zawierający *Piracetamum*, tabletki powlekane (niepodzielne), 800 mg, należy do leków nootropowych, wpływających na metabolizm komórek mózgowych. Jest metabolizowany w ok. 10 % i wydalany przez nerki w całości. Na rynku znajduje się od 30 lat. Były wykonywane badania randomizowane z kontrolą placebo. Dawka dobową wynosi średnio 2,4 g - 4,8 g w 3 dawkach podzielonych. Stosowane były też dawki dużo wyższe i były one bezpieczne dla pacjenta.

Zaburzenia procesów poznawczych w zespołach otępiennych, z wyjątkiem choroby Alzheimera. Leczenie mioklonii pochodzenia korowego. Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego. Leczenie zaburzeń dyslektycznych u dzieci.

Ponieważ lek jest wydalany przez nerki konieczna jest kontrola klirensu kreatyniny w przypadku, schyłkowej niewydolności nerek, szczególnie u osób starszych leczonych tym lekiem.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na produkt, krwawienie śródmózgowe, schyłkowa niewydolność nerek, płasawica Huntingtona.

Pan prof. Piotr Fiedor przypomniał, że niepożądanym działaniem było pobudzenie seksualne części korowej układu limbicznego. Było zastrzeżenie, że produkt można stosować wykorzystując działanie nootropowe, ale najpierw należy wykluczyć u pacjenta chorobę nowotworową. Obecnie takiej informacji w ulotce nie ma. W ChPL jest informacja, że w badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono działania genotoksycznego i kancerogennego. Są to badania przedkliniczne, których nie można ekstrapolować na badania kliniczne w tym przypadku. Powinny być wykonane badania wpływu na onkogenezę. W przypadku pacjentów np. z glejakiem (działa on na metabolizm kory mózgowej) musi być absolutnie

wykluczona postać onkologiczna. Lek stosuje się co prawda u pacjentów po operacjach usunięcia guzów mózgu, gęjaków, ale są to na ogół chorzy terminalni, u których stosuje się lek w celu pobudzenia pozostałej kory mózgowej. Nie wiadomo czy w tych przypadkach lek nie stymuluje komórek do rozrostu nowotworowego lub wznowienia. Brak jest informacji na temat wpływu leku na inne komórki nowotworowe np. raka jelita grubego, o którym pacjent nie wie. Nie wiadomo czy stosowanie tego produktu nie pobudzi podziału niekontrolowanego komórek.

Zdaniem referującego w celu zmiany kategorii dostępności podmiot odpowiedzialny powinien uzupełnić dokumentację medyczną odnosząc się do omówionych wątpliwości. W obecnej chwili kategoria OTC wydaje się niezasadna.

Podmiot odpowiedzialny powołał się na produkt zarejestrowany w Czechach z kategorią OTC. Jednak wskazania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w ChPL nie wskazują na możliwość dopuszczenia produktu z kategorią OTC, ponieważ

- pacjent nie jest w stanie określić sobie wskazań klinicznych, które są opisane w ChPL musi to określić lekarz

- jeśli pacjent ma niewydolność nerek i o tym nie wie to stosując lek pogorszy swój stan zdrowia

- dla produktu dopuszczonego w kategorii OTC, stosowanego w dużych dawkach musiałby być monitorowany poziom kreatyniny u pacjenta - pacjent nie jest w stanie sam tego zrobić.

Podmiot powołuje się na wytyczną w sprawie kategorii OTC, która nie jest zgodna z opinią Komisji Europejskiej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił jakie wskazania są zarejestrowane w Czechach. Nie wiadomo jakie były przesłanki rejestracji tego produktu w Czechach.

Podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził badań biorównoważności z lekiem oryginalnym. Zdaniem referującego produkt nie powinien być dopuszczony w kategorii OTC, chyba, że podmiot zmieni kryteria i wskazania oraz wykona badania biorównoważności.

Koreferujący przypomniał, że produkt zawierający substancję czynną jest na rynku długo, zakres dawek jest szeroki (od 2 g do 30 g), bezpieczeństwo jest udowodnione, ale skuteczność jest wątpliwa. Przedstawione przez podmiot wskazania nie znajdują zdaniem Pana dr n. med. Wojciecha Matuszewicza potwierdzenia w badaniach.

W krajach Ameryki Południowej i Północnej nie ma tego produktu na liście leków. Występuje tam jako suplement diety i jest stosowany w dużych dawkach.

Przewodniczący powiedział, że produkt jest źle sklasyfikowany, ponieważ faktycznie należy do grupy leków nootropowych a nie psychoanaleptyków. Firma powinna się odnieść do wpływu na komórki nowotworowe i określić zakres stosowania. Wskazania w ChPL powinny zostać poprawione a wniosek odpowiednio uzasadniony.

Pan Prezes Marcin Kołakowski podkreślił, że przyznanie kategorii dostępności produktu leczniczego jest sprawą narodową i nadanie kategorii OTC w innym kraju nie zobowiązuje do automatycznego akceptowania tej kategorii w innych krajach. Należałoby rozważyć czy zawężone, zmienione przez podmiot odpowiedzialny wskazania mogą być zaakceptowane na podstawie literatury czy na bazie przeprowadzonego badania klinicznego.

Uzgodniono, że podmiot odpowiedzialny powinien odnieść się do podniesionych wątpliwości i pytań.

Głosowanie nad wnioskiem:

Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną Piracetamum, tabletki powlekane, 800 mg, w kategorii dostępności bez przepisu lekarza – OTC na obecnym etapie nie jest możliwe.

Podmiot odpowiedzialny Podmiot odpowiedzialny w celu kwalifikacji produktu leczniczego na OTC powinien uzupełnić dokumentację rejestracyjną dla produktu leczniczego w zakresie

doprecyzowania wskazań terapeutycznych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Charakter schorzeń określonych we wskazaniach do stosowania w obecnie przedstawionej Charakterystyce Produktu Leczniczego nie wskazuje na możliwość stosowania leku bez przepisu lekarza. Proponowany produkt nie spełnia kryteriów określonych przez Komisję Europejską dla leków wydawanych bez recepty, ponieważ pacjent nie jest w stanie samodzielnie rozpoznać schorzeń, w których lek jest wskazany i wykluczyć schorzeń o podobnych objawach, w których konieczne jest inne leczenie.

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił też raportu dotyczącego badań wpływu produktu leczniczego na onkogenezę i odpowiedniej dokumentacji naukowej w celu kwalifikacji produktu do kategorii OTC.

Głosy za: 4 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się - 1

Ad. 7

Następnym punktem był produkt zawierający lizaty bakteryjne pałeczek kwasu mlekowego. Przewodniczący wyjaśnił, że spełnianie kryteriów kwalifikacji produktu i spełnianie kryteriów dokumentacyjnych to są dwie różne rzeczy. Kryteria dla leków są bardzo szerokie, ponieważ mechanizmem działania jest działanie farmakologiczne, system immunologiczny lub enzymatyczny. Definicja jest dosyć szeroka. Mechanizm działania jaki można przypisać lizatom bakteryjnym to działanie immunogenne. Zdaniem Przewodniczącego lizaty bakteryjne spełniają kryteria dla produktów leczniczych co nie znaczy, że spełniają wymagania dokumentacyjne. Należy te sprawy rozgraniczyć.

Referujący prof. Piotr Fiedor przedstawił swoje stanowisko stwierdzając, że lizat nie jest bakterią, a nawet gdyby był bakterią, to nie zostało wykazane w dokumentacji żadne działanie lecznicze i nie można kwalifikować takiego produktu jako produktu leczniczego.

Pan Dyrektor Andrzej Karczewicz przedstawił dotychczasowe stanowisko Urzędu.

Według dotychczasowego stanowiska Urzędu wszystkie produkty w postaci dopochwowej służące regeneracji błony śluzowej i przywracające prawidłowe środowisko pochwy niezależnie czy zawierają bakterie, lizaty lub metabolity tych bakterii powinny być kwalifikowane jako produkty lecznicze ze względu na ich prezentację, a nie sposób działania czy właściwości. Najpierw trzeba ustalić jakim przepisom podlega dany produkt a potem na podstawie tych przepisów żądać odpowiedniej dokumentacji dokumentującej skuteczność, bezpieczeństwo. Inne są wymagania dla dokumentacji produktu leczniczego a inaczej wygląda ocena zgodności jeśli uzna się, że produkt jest wyrobem medycznym. W pierwszym wypadku podmiot składa do Urzędu wnioski o dopuszczenie do obrotu, a w drugim przypadku sam wytwórca albo pod nadzorem jednostki notyfikowanej przeprowadza procedurę oceny zgodności. Dotychczasowe stanowisko podzielone przez poprzednią Komisję ds. Produktów Leczniczych uznawało produkty przedstawiane jako mieszaninę substancji, która posiada właściwości leczenia lub zapobiegania chorobom, w tym wypadku infekjom pochwy. Sposób podania dopochwowy wskazuje, że nie może to być kosmetyk, ponieważ kosmetyki nie mogą być stosowane dopochwowo. Pan Andrzej Karczewicz przytoczył definicję kosmetyku: w rozumieniu ustawy – kosmetykiem jest każda substancja lub preparat przeznaczony do zewnętrznego kontaktu z ciałem człowieka: skórą, włosami, wargami, paznokciami, zewnętrznymi narządami płciowymi, zębami i błonami śluzowymi jamy ustnej, których wyłącznym lub podstawowym celem jest utrzymanie ich w czystości, pielęgnowanie, ochrona, perfumowanie, zmiana wyglądu ciała lub polepszenie jego zapachu. Dlatego pasty do zębów, które mają kontakt z błonami śluzowymi mogą być kosmetykami.

Pan prof. Piotr Fiedor powiedział, że wyrób medyczny nie musi być skuteczny, ale produkt leczniczy, którego nośnikiem może być wyrób medyczny musi być skuteczny. Zdaniem Pana profesora nie zostały przedstawione argumenty dokumentujące, że omawiany produkt jest produktem leczniczym.

Pan Prezes Marcin Kołakowski poprosił mecenas Rafała Gizińskiego o przytoczenie definicji produktu leczniczego i na rozważenie na podstawie formalno-prawnej czy omawiany produkt może podlegać kryterium dla produktu leczniczego. Mec. Rafał Giziński podkreślił, że definicja jest sformułowana za pomocą alternatyw zwykłych czyli te warunki nie muszą być wszystkie spełnione. Definicja produktu leczniczego brzmi: jest to substancja lub mieszanina substancji przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne, metaboliczne.

Zdaniem Dr n. med. Janusza Szyndlera omawiany produkt wpisuje się w definicję produktu leczniczego, ponieważ przywraca funkcję fizjologiczną.

Pan Dyrektor Andrzej Karczewicz powiedział, że ponieważ w Ustawie Prawo Farmaceutyczne art. 3a mówi, że dla produktu spełniającego jednocześnie kryteria produktu leczniczego oraz kryteria innego rodzaju produktu, w szczególności suplementu diety, kosmetyku lub wyrobu medycznego określone odrębnymi przepisami stosuje się przepisy ustawy Prawo Farmaceutyczne.

Zdaniem pana prof. Piotra Fiedora produkt zawierający lizaty bakteryjne nie spełnia kryteriów produktu leczniczego, ponieważ podmiot nie przedstawił konkretnych wyników badań potwierdzających, że jest to produkt leczniczy.

Pan prof. Piotr Fiedor podkreślił, że definicja musi być wypełniona istnieniem odpowiedniej dokumentacji, wtedy można rozważyć czy przedstawiony produkt jest produktem leczniczym.

W przeciwnym wypadku, zdaniem pana profesora wszystkie produkty żywnościowe z kulturami żywych bakterii musiałyby być kwalifikowane jako produkty lecznicze.

Przewodniczący stwierdził, że definicja produktu leczniczego jest niejednoznacznie określona w prawie i poprosił o przeczytanie wskazań dla omawianego produktu. Po omówieniu uznano, że wskazania i informacje nie zawierają mechanizmu działania produktu.

Problem polega na tym, że firma polska mająca zarejestrowane produkty z bakteriami kwasu mlekowego jako produkty lecznicze zarejestrować swój produkt jako produkt medyczny.

Urząd odmówił przekonując, że jest to produkt leczniczy. Wówczas firma wskazała na obecność na rynku wiele takich produktów jako wyrobów medycznych. W związku z wcześniejszymi opiniami, że produkty te są produktami leczniczymi Prezes Urzędu wszczął postępowanie przeciw zagranicznym wytwórcom w celu uznania, że ich wyroby medyczne na polskim rynku nie są wyrobami medycznymi tylko zgodnie z opiniami poprzedniej Komisji PL są produktami leczniczymi w rozumieniu Ustawy PF, a inna ich kwalifikacja stwarza możliwość odstępstwa od niektórych wymagań jakościowych i rygorów reklamowych co zagraża bezpieczeństwu i skuteczności tych preparatów. Opinie te dotyczyły produktów zawierających zarówno bakterie jak i lizaty a także sam kwas mlekowy.

Wytwórcy wyrobów medycznych nie są zobowiązani do przedstawiania oceny zgodności, badań klinicznych dokumentujących skuteczność i wyrób medyczny, który jest produkowany w jednym kraju członkowskim bez żadnych przeszkód, formalności może się znaleźć w obrocie w innym kraju.

Komisja podjęła jednogłośnie uchwałę, że na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzenie czy produkt przedstawiony do zaopiniowania, w formie globulek dopochwowych zawierający lizaty pałeczek kwasu mlekowego jest produktem leczniczym nie jest obecnie możliwe.

Ponieważ producent nie wypowiedział się co do mechanizmu działania omawianego produktu Komisja zaproponowała zwrócenie się o dodatkową opinię eksperta ds. mikrobiologii, prof. Stefana Tyskiego. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił dowodów na to, że produkt nie działa poprzez pobudzenie układu immunologicznego, co mogłoby kwalifikować produkt do kategorii produktów leczniczych.

Po głosowaniu Przewodniczący zakończył posiedzenie.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych  
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*