

Biuletyn leków nr 2, 3/2012

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Tym razem chcielibyśmy Państwa zainteresować zagadnieniem prowadzenia procedury arbitrażowej (odwoławczej) podejmowanej w związku z rozbieżnymi stanowiskami odnoszącymi się do kwestii bezpieczeństwa stosowania leków. Proceduralnie jest to proces dosyć skomplikowany, podejmowany w szczególnych sytuacjach, w oparciu o różne artykuły prawne.

Obecnie wprowadzane przepisy Dyrektywy 2010/84/UE dodają do wachlarza możliwości pilną procedurę unijną, mającą na celu uporządkowanie zasad postępowania, gdy rozważa się m.in. zawieszenie lub wycofanie leku, czy ograniczenie jego stosowania.

Z tematem tym zmierzyła się nasza koleżanka Anna Arcab, starając się obrazować poszczególne rodzaje procedur przykładami, co w naszej opinii przybliży temat i pokazuje jak przewidziane teoretycznie sytuacje wyglądają w praktyce.

Drugim zagadnieniem poruszonym w Biuletynie są rozważania na temat skuteczności systemu nadzoru nad bezpieczeństwem. Kanwą do refleksji na ten temat, którymi podzielił się prof. Ralph Edward, długoletni dyrektor Uppsala Monitoring Centre, stały się wykłady prezentowane w październiku ubiegłego roku na spotkaniu International Society of Pharmacovigilance. Wątpliwości, którymi dzieli się prof. Edwards wpisują się w toczącą od kilku lat dyskusję o konieczności zmian w podejściu do nadzoru, w tym propozycji rozwiązań prawnych.

Oprócz tych dwóch tematów wiodących zamieściliśmy - jak zwykle - krótkie informacje o działaniach niepożądanych poszczególnych leków.

Liczymy na to, że przynajmniej niektóre poruszane zagadnienia zainteresują Państwa.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii Co powinniśmy robić, co możemy robić?

Ostatnia coroczna konferencja Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Nadzoru na Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ISoP), która odbyła się w dniach 26-28 października 2011r. w Istambule, stała się punktem wyjścia do rozważań prof. Ralpa Edwarda, nad skutecznością systemu nadzoru

Prof. Ralf Edwards, wieloletni dyrektor Centralnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków (Uppsala Monitoring Centre) odniósł się do czterech referatów. Były to:

- „Pomiar skuteczności REMS*: czas na zmiany w programie” (streszczenie OP03 *Bezpieczeństwo produktów leczniczych*); dr Mary Mease Beral.

* REMS- od Risk Evaluation and Mitigation Strategies – strategia zarządzania znanym lub potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem leku lub produktu biologicznego.

- „Etyka w badaniach klinicznych oraz w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii” profesora Jerga Hasforda;
- „Lepiej niż leczyć” profesora Robina Fernera i

profesora Jeffreyego Aronsona;

- „Długotrwałe skutki leków powszechnie stosowanych u kobiet” profesor Valerie Beral.

Plany zarządzania ryzykiem

Mimo iż plany zarządzania ryzykiem zaczęły funkcjonować dosyć niedawno, dr Mease stwierdziła, że „...około dwie trzecie specjalistów opieki zdrowotnej uważa, że należy wprowadzić poważne zmiany w programach REMS...” oraz, że „... ocena korzyści płynących z programu REMS jest niemożliwa, biorąc pod uwagę fakt, że jest on trudno dostępny dla pacjentów oraz kosztowny dla podmiotów świadczących opiekę zdrowotną w przypadku nowego produktu leczniczego, a w przypadku leku dopuszczonego już do użytku, realizacja projektu REMS trwałaby prawdopodobnie przynajmniej dwa lata”. Istnieją również doniesienia o problemach związanych z dostarczeniem pacjentom przewodników nt. produktów leczniczych oraz z ich zrozumieniem. Pojawiła się prośba o zaangażowanie większej liczby specjalistów opieki zdrowotnej

w realizację projektów REMS, co zaniepokoiło prof. R. Edwardsa, ponieważ miał on nadzieję, że strategie oceny oraz redukcji ryzyka staną się przełomem w monitorowaniu bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Aspekty etyczne

Profesor Hasford skupił się na etyce utylitarnej, kojarzonej zazwyczaj z Jeremym Benthamem i Johnem Stuartem Millem. Pogląd tych filozofów można najprościej przekazać w następujący sposób: naszym ostatecznym celem musi być maksymalizacja korzyści oraz dobrego stanu zdrowia dla większości oraz minimalizacja oddziaływania negatywnego. W nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii przekłada się to na przeciwdziałanie szkodliwości produktów leczniczych dla pacjentów lub przynajmniej na minimalizację liczby osób, u których wystąpią negatywne skutki oraz ograniczenie tych skutków. Prof. R. Edwards uważa jednak, że większość czasu poświęcamy na dochodzenie do tego, w jaki sposób dowiadujemy się o działaniu niepożądanym, które miało miejsce, a nie na tym dlaczego ono wystąpiło i jak się z nim uporać oraz mu zapobiegać.

Profesor Hasford stwierdził, że istnieją różne podejścia etyczne do badania produktów leczniczych z udziałem ludzi w sytuacji, gdy nie ma pewności, co do ich szkodliwości dla człowieka. Naukowcy muszą rozważyć, czy teoretyczne i nieznane ryzyko jest większe od dobrodziejstwa, jakim jest uchronienie większej liczby osób od szkodliwego działania. Inne przykłady dylematów etycznych wykazały, że pogląd utylitarny wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Kwestia, której poświęcono wiele uwagi, to pytanie, czy można dopuścić do tego, by powszechna troska o poufność informacji stanęła na przeszkodzie zbieraniu danych oraz korzystaniu z nich w sposób anonimowy w badaniach epidemiologicznych. Biorąc pod uwagę, że prawdopodobieństwo zidentyfikowania konkretnego pacjenta (i wynikające z tego faktu negatywne skutki dla niego) na podstawie takich danych jest znikome w porównaniu z ogromną wartością, jaką informacje te mogą posiadać przy odkrywaniu poważnych kwestii dotyczących zdrowia publicznego, podejście utylitarne wydaje się jak najbardziej słuszne i uzasadnione.

Wracając do nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, prof. R. Edwards zwrócił uwagę, że nasza troska koncentruje się na osobach poszkodowanych w wyniku stosowania leków, chociaż szczęśliwie stanowią one mniejszość. Jeżeli jednak z takiego powodu lek zostanie wycofany, może to doprowadzić do poważniejszych negatywnych konsekwencji dla osób przyjmujących

ten produkt leczniczy z pozytywnym skutkiem. Mogą być oni narażeni na gorsze negatywne konsekwencje wywołane przez alternatywny lek, który zastąpi ten wycofany. Z utylitarne punktu widzenia żadne z tych rozwiązań nie jest dobre.

Wycofanie produktu leczniczego to bardzo radykalny sposób unikania zagrożeń dla pacjenta. Naszym celem etycznym powinno być zapobieganie niepożądanemu działaniu leku u mniejszości pacjentów, przy jednoczesnym udostępnianiu go tym, u których wykazuje on korzystne działanie.

Zapobieganie niepożądanym działaniom leków

Jak należy się spodziewać, zapobieganie działaniom niepożądanym uznano za główny cel nadzoru. Sposobem, w jaki jest on najczęściej realizowany jest umieszczanie odpowiednich informacji w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) oraz w różnych publikacjach. Wydaje się jednak, że wiadomości na temat potencjalnego działania niepożądanego oraz jego unikania nie są skuteczne, a kwestia jest tak czy inaczej o wiele bardziej skomplikowana. Często pojawiają się dyskusje dotyczące przyczyn braku komunikacji w opiece zdrowotnej i mają one istotne znaczenie.

Profesorowie Aronson i Ferner zaprezentowali głębsze podejście do problemu, przedstawiając wyczerpujący wykład dotyczący tego, jak łatwo może dojść do nieporozumień, skoro, według nich, w literaturze medycznej traktującej o tym temacie termin prewencji jest używany w ośmiu różnych znaczeniach.

Wiele osób wychodzi z założenia, że jeśli w ChPL wspomniana jest niepożądana reakcja na produkt leczniczy, można jej uniknąć, szczególnie wtedy, gdy pojawia się wyraźne ostrzeżenie. Powszechnie wiadomo, że etykiety nie zawierają informacji na temat podawania leków dzieciom, ponieważ w przypadku niektórych produktów nie istnieją odpowiednie dla nich dawki. Często rodzice nie podają dzieciom właściwych dawek. Czy realistyczne jest uniknięcie tej sytuacji poprzez nieprzepisywanie danego produktu leczniczego dzieciom? Praktycznym wyzwaniem jest to, jak zapobiegać niepożądanemu działaniu leku. Poza jego niezastosowaniem, lub skorzystaniem z innego, bardziej skutecznego produktu leczniczego, istnieją takie opcje jak lepsza edukacja specjalistów opieki zdrowotnej i rodziców dotycząca dawkowania leku (taka jak dzielenie tabletek, niepodawanie podwójnej dawki w razie opuszczenia dawki leku, co jest prawdopodobnie

powszechnym problemem dotyczącym dzieci). Każda z wymienionych możliwości niesie ze sobą pewne konsekwencje. Przeważnie uważa się, że tego typu prewencja nie stanowi części nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeśli pacjent jest uczulony na penicylinę, wówczas ogólnie przyjmuje się, że można było zapobiec wstrząsowi anafilaktycznemu lub pokrzywce, gdyby wiedząc o tym podano mu antybiotyk z innej grupy. Jest to określny argument – jeśli można było tego uniknąć, to znaczy, że jest to do uniknięcia. A co w sytuacji, gdyby wymyślony pacjent miał poważną infekcję, a jego organizm reagowałby tylko na penicylinę? Wówczas użycie penicyliny jest podyktowane sytuacją kliniczną, a odpowiednim kryterium prewencji przestaje być samo ChPL, ale standard opieki, niezależnie od decyzji. Niedawno podczas obrony pracy doktorskiej wśród publiczności rozgorzała debata inspirowana zawartym w przedstawionym opracowaniu naukowym stwierdzeniu, umieszczonym w raportach bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych opisów przypadków o jednoczesnym stosowaniu aspiryny i *warfaryny*. Wiadomo, że takie połączenie powoduje krwawienie z powodu interakcji wywołanej przeciwpłytkowym działaniem aspiryny, podrażnieniem przez nią układu trawiennego oraz (w przypadku większej dawki) przedłużenia czasu protrombinowego, powodując zwiększenie ryzyka udaru oraz krwawienia z układu trawiennego. Od lat wiadomo, że nie należy podawać takiego łączenia produktów leczniczych, jednak uzasadniono, że te dwa leki są często stosowane w celu uniknięcia zatoru u pacjentów cierpiących na migotanie przedsionków. Znowu standard praktyki został oparty na kryterium dotyczącym klinicznego ryzyka, a w chwili podejmowania decyzji ryzyko zatoru było większe niż potrzeba zapobiegania krwawieniem poprzez unikanie połączenia obu produktów leczniczych.

Mówiąc o błędach związanych z lekami moglibyśmy bez głębszego zastanowienia stwierdzić, że ich prewencja jest zawsze możliwa. Jednak, błąd jest nie do uniknięcia. Ludzie zawsze będą się mylić, można natomiast stworzyć systemy, które *jeśli tylko będą przestrzegane* spowodują, że błędy nie będą powodowały szkód. Nie jest to odpowiednie miejsce do debaty nad teorią bezpieczeństwa, ale każda dyskusja na temat zapobiegania niepożądanym działaniom produktów leczniczych musi uwzględniać pojęcie ‘odporności na błędy’ używanych systemów. Kiedy myślimy o przytoczonych powyżej przykładach w kontekście standardów opieki medycznej, nasuwa się pytanie,

jak możemy zapewnić lekarzom możliwość podjęcia świadomych decyzji? Podczas podejmowania decyzji klinicyści powinni mieć dostęp do systemów informacji oraz do innych narzędzi wspierających, a to stanowi duże wyzwanie. Każdy, kto pamięta siebie z czasów, gdy był początkującym lekarzem, wie jak wiele nerwów go to kosztowało, gdy był pozbawiony takiego wsparcia i zdaje sobie sprawę, że jest to źródłem błędów. Dlatego ocena poziomu możliwości zapobiegania powinna uwzględniać również kontekst decyzji.

Inną kwestią jest diagnoza oraz pełna kliniczna ocena pacjenta. Może się okazać, że to nie lek, fakt jego przepisania oraz przyjmowania stanowi problem, ale nietrafna diagnoza kliniczna, co do predyspozycji pacjenta do wystąpienia niepożądanego działania leku. Zapobieganie niewłaściwej ocenie medycznej to kolejny rodzaj działań, który należy poddać ocenie.

Ostatnia skomplikowana kwestia

Profesor Beral przedstawiła precyzyjne dane oraz przekonującą analizę problemów ze stosowaniem produktów leczniczych u kobiet. Z punktu widzenia zapobiegania niepożądanym działaniom leków najbardziej fascynujące informacje dotyczyły stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Powszechnie wiadomo, że śmiertelność wśród młodych kobiet, które zaczynają przyjmować ‘pigułkę’ jest bardzo niewielka, wzrasta jednak z wiekiem, głównie dlatego, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych rośnie proporcjonalnie do wieku oraz że przyjmowanie pigułki zmniejsza ryzyko zapadalności na raka jajników i endometrium, nawet w okresie pomenopauzalnym. Wydaje się, że obecnie posiadamy wystarczająco dużo „długoterminowej informacji”, aby przyjrzeć się zarówno „krótkoterminowemu”, stosunkowo niewielkiemu wzrostowi śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych oraz długoterminowemu ograniczeniu śmiertelności z powodu raka jajników lub endometrium. Obserwacje pozwalają na stwierdzenie, że kiedy kobiety przestają przyjmować doustną hormonalną antykoncepcję i gdy osiagają bardziej zaawansowany wiek, pojawia się korzyść z wcześniejszego stosowania pigułki, a jest ona tym większa im dłużej kobieta z niej korzystała.

Wiedza ta jest dla nas skomplikowana jeśli chodzi o możliwości prewencji. Im dłużej kobiety stosują pigułkę, tym bardziej wzrasta ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych na krótką metę, co jednak przekłada się na mniejszą śmiertelność w późniejszym okresie życia. Wydaje się, że aby uzyskać

późniejszą korzyść, kobiety muszą podjąć niewielkie ryzyko na krótką metę, ponieważ długoterminowe korzyści są większe przy dłuższym zastosowaniu. Pozytywne skutki pigułki w późniejszym wieku wydają się tym większe, im wcześniej kobieta zacznie ją stosować.

W podanych powyżej przykładach prewencji mamy do czynienia z jednoczesną wymianą pomiędzy ryzykiem i korzyścią, co stanowi często występującą sytuację. Obecnie uważa się, że sposobem na prewencję niepożądanego działania pigułki jest wykluczenie kobiet z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka (w tym z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową) z długotrwałego jej stosowania. Analiza danych dotyczących śmiertelności w ciągu całego życia pozwala na stwierdzenie, że zapobieganie wczesnej śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych poprzez niestosowanie (lub przez ograniczenie czasu stosowania) pigułki mogłoby usunąć (lub zmniejszyć) ochronne skutki uboczne w postaci zapobiegania rakowi jajników w późniejszym okresie życia. Mając jeszcze więcej informacji przy podejmowaniu i tak już skomplikowanych decyzji klinicznych dotyczących tego, jaki środek antykoncepcyjny powinna zastosować zdrowa kobieta, biorąc pod uwagę, że możliwe do uniknięcia ryzyko zależy od kontekstu, będzie nam jeszcze trudniej udzielić porady klinicznej – rozmowa z młodą kobietą na temat możliwego do uniknięcia ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz innych chorób żył a także korzyści w postaci uniknięcia raka jajników w późniejszym okresie życia to prawdziwe wyzwanie!

Wnioski

Być może sformalizowane podejście do regulacji dotyczących produktów leczniczych ogranicza rozwój REMS. W każdym razie wydaje się, że kluczowe czynniki powodzenia REMS to dobra komunikacja ze wszystkimi osobami zaangażowanymi w opiekę zdrowotną oraz uzgodnione, jasne, kontrolowane wnioski, które są regularnie monitorowane.

Wydaje się jasne, że istnieje więcej godnych rozważenia sposobów prewencji niż tylko wycofanie produktu leczniczego z rynku. Analiza przyczyn działania niepożądanego powinna się stać bardziej rozpowszechnionym narzędziem przy rozważaniu dających się uniknąć niepożądanych skutków działania leków.

Im więcej dowiadujemy się na temat czynników kształtujących ryzyko oraz skuteczność leków, tym bardziej skomplikowane staje się udzielanie pacjentom porad na temat prewencji ich niepożądanego działania w kontekście wynikających z nich korzyści. Z drugiej strony, potrzebna jest większa skuteczność w określaniu pacjentów obciążonych konkretnymi czynnikami ryzyka, zarówno genetycznymi jak i innymi.

Na podstawie artykułu: Prevention and Pharmacovigilance. What Should we Do, What Can We Do?. Z Drug Safety 2012, 35(2) 87-90, napisanego przez Ralphi Edwardsa.

Neuroleptyki mogą zwiększać ryzyko zawału serca u starszych pacjentów

Wyniki dwóch badań opublikowanych w *Archives of Internal Medicine* wskazują, że stosowanie neuroleptyków jest związane z niewielkim, ograniczonym w czasie ryzykiem wystąpienia ostrego zawału serca u starszych pacjentów z demencją.

W 2005 roku w drukach informacyjnych dla leków neuroleptycznych pojawiło się ostrzeżenie dotyczące zwiększonej śmiertelności wśród starszych pacjentów. Dane, na których oparto się przy wprowadzaniu ww. zmiany wskazywały zwiększone ryzyko zgonu z każdej przyczyny. Jednak duża część przypadków zgonów dotyczyła chorób serca.¹ Ostatnio opublikowane badania²

są pierwszymi, w których wykazano powiązanie pomiędzy neuroleptykami a ostrym zawałem serca.

Badacze wykorzystali dane z bazy przepisywanych leków z Quebec w Kanadzie i przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe, analizując populację pacjentów w wieku powyżej 66 lat leczonych inhibitorami *cholinoesterazy*. Prawie 1/3 tych pacjentów (10969 z 37138) rozpoczęła terapię neuroleptykiem – 1,3% chorych miało zawał serca w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. Był to wynik podobny do 1,2% częstości wśród grupy kontrolnej, która nie przyjmowała neuroleptyków. Obserwacja populacji w różnych przedziałach czasu po rozpoczęciu leczenia neuroleptykiem wskazuje, że chorzy ci narażeni są na zwiększone ryzyko w ciągu pierwszego miesiąca leczenia (iloraz ryzyka – 2,19; 1,11; 4,32). Badanie serii przypadków dotyczące 804 zawałów serca potwierdza powyższe wyniki.

1. FDA Issues Public Health Advisory for AntiPsychotic Drugs used for Treatment of Behavioral Disorders in Elderly Patients. Media Release: 11 April 2005 (www.fda.gov)

2. Pariente A, Fourrier-Reglat A, ...

Współczynnik zapadalności na zawał serca był największy w ciągu 30 pierwszych dni leczenia (1,78, 95% CI 1,26; 2,52), a następnie się zmniejszał.

Komentarz do publikacji napisany przez Dr Sudeep Gill i Dr Dallas Seitz z Uniwersytetu Queen's w Kanadzie zaznacza, że mechanizm wpływu neuroleptyków na zawał serca nie jest znany. Komentujący artykuł sugerują, biorąc pod uwagę kiedy efekt się pojawia i to, że jest ograniczony w czasie, że jest to mało prawdopodobne, aby to wpływ neuroleptyków na metabolizm odpowiadał za ten efekt. Konieczne są dalsze badania, aby można było wysnuć wnioski na temat związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem leków przeciwpsychotycznych a występowaniem zawału serca.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1399 z 28 kwietnia 2012 r.

Dane Narodowego Instytutu Zdrowia z USA – zalecana ostrożność przy stosowaniu tigeocykliny

Meta-analiza przeprowadzona przez badaczy z amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (National Health Institute – NIH) wskazuje, że stosowanie tigeocykliny należy ograniczyć do sytuacji, gdy inne skuteczne antybiotyki są niedostępne. Wynika to z obserwacji, że *tigecyklina* może zwiększać śmiertelność.

We wrześniu 2010 roku FDA wydała ostrzeżenie, że stosowanie *tigecykliny* może być związane ze zwiększoną śmiertelnością w porównaniu do innych antybiotyków. Jako potwierdzenie wniosków FDA można przytoczyć meta-analizę danych z 10 opublikowanych i 3 nieopublikowanych wyników randomizowanych badań klinicznych. W badaniach tych stwierdzono, że *tigecyklina* jest związana z 4% śmiertelnością ze wszystkich przyczyn w porównaniu do 3% śmiertelności dla innych antybiotyków (różnica ryzyka bezwzględnego – 0,7%, 30% różnica ryzyka względnego). *Tigecyklina* była także związana ze znacząco wyższym odsetkiem przypadków niewyleczenia w porównaniu do innych antybiotyków (2,9% różnica ryzyka bezwzględnego, 12% różnica ryzyka względnego). Chociaż nie wyjaśniono przyczyny zwiększenia ryzyka zgonu w przypadku *tigecykliny*, współistniejąca zwiększona częstość przypadków braku skuteczności wskazuje na niewystarczającą aktywność przeciw drobnoustrojom – sugerują badacze. Różnice śmiertelności pomiędzy grupami oraz róż-

nice w częstości przypadków braku wyleczenia były niezależne od rodzaju infekcji, i podobne obserwacje dotyczyły wskazań zatwierdzonych i nie zatwierdzonych przez FDA.

Badacze rozumieją, że konieczna jest szybka ocena i zatwierdzanie leków, aby odpowiedzieć na zapotrzebowania terapeutyczne, takie jak nowe leki zwalczające infekcje wielolekooporne, sugerują oni jednak, że w tym wypadku FDA postawiła mniejsze wymagania dla badania klinicznego. Rejestracja tigeocykliny powinna być oparta na większych badaniach, które mogłyby ocenić wpływ antybiotyku na współczynnik przeżycia. Prawdopodobnie zapobiegłoby to zarejestrowaniu leku we wskazaniach, w których lek nie jest tak skuteczny jak w innych. Badacze stwierdzają, że stosowanie *tigecykliny* w infekcjach zagrażających życiu, dla których istnieje bardzo niewiele lub wcale alternatywnych leków może być uzasadnione, ale obecnie opiera się jedynie na danych anegdotycznych.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1399 z 28 kwietnia 2012 r.

Różny efekt środków antykoncepcyjnych na rozwój raka

Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone z udziałem kobiet rasy czarnej w RPA, z wykorzystaniem danych szpitalnych wskazuje, że wpływ leków antykoncepcyjnych może być przeciwstawny. Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zwiększać przejściowo ryzyko wystąpienia raka sutka i raka szyjki macicy, a długotrwałe przyjmowanie tych preparatów może obniżyć ryzyko raka jajnika i endometrium.

Badacze przeprowadzili badanie kliniczno-kontrolne (Johannesburg Cancer Case Control Study) analizując stosowanie hormonalnej antykoncepcji u kobiet z rakiem piersi, szyjki macicy, jajnika oraz endometrium. Dane te porównano do kobiet z innymi rodzajami choroby nowotworowej, o których wiadomo, że nie wiążą się hormonalną antykoncepcją, takich jak rak płuca, jelita grubego i odbytnicy.

W badaniu stwierdzono, że aktualne i niedawne przyjmowanie hormonalnej antykoncepcji wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka sutka (iloraz szans – 1,66; 95% CI 1,28, 2,16) oraz rakiem szyjki macicy (1,38; 1,08, 1,77) w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały hormonalnej antykoncepcji. To zwiększone ryzyko wydaje się być przej-

ściowe, nie zwiększa się wśród kobiet, które odstawiły środki hormonalne ponad 10 lat wcześniej. Kobiety, które stosowały hormonalną antykoncepcję 5 lat i dłużej mają niższe ryzyko wystąpienia raka jajnika (0,60; 0,36, 0,99) lub raka endometrium (0,44; 0,22, 0,86) w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

Środki antykoncepcyjne podawane w iniekcji są bardziej rozpowszechnione niż leki doustne wśród kobiet w RPA (rasy czarnej). I o ile tabletki antykoncepcyjne były wcześniej przedmiotem badań, w których wykazano ich wpływ na rozwój chorób nowotworowych żeńskich narządów płciowych, o tyle bardzo mało było badań dla leków w postaci iniekcji. Badanie to pokazuje, że jest bardzo niewielka różnica pomiędzy doustną a iniekcyjną postacią antykoncepcji w odniesieniu do ryzyka raka.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1399 z 28 kwietnia 2012 r.

Negatywna opinia CHMP na temat nowego wskazania leku YAZ 24+4

Komitet naukowy ds. produktów leczniczych (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) Europejskiej Agencji Leków stwierdził, że korzyści złożonych tabletek antykoncepcyjnych YAZ 24 + 4 (*ethinylestradiol-drospirenone 24 + 4*) do ryzyka stosowania nie upoważniają do zaaprobowania nowego wskazania do stosowania – leczenie trądziku.

Dwa złożone doustne leki antykoncepcyjne zawierające *etynyloestradiol* i *drospirenon* są zarejestrowane w kilku krajach Unii Europejskiej (procedura wzajemnego uznania, kraj oceniający – Holandia). Firma Bayer, producent obu leków, wystąpiła o zarejestrowanie dodatkowego wskazania – „leczenie średnio nasilonego trądziku pospolitego, u kobiet, które potrzebują doustnej antykoncepcji”. Zainteresowane kraje, które brały udział w ocenie tej zmiany nie osiągnęły porozumienia w trakcie procedury. W trakcie procedury podnoszono kwestie stosunku korzyści do ryzyka, zwłaszcza biorąc pod uwagę żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. Dlatego też konieczne było skierowanie sprawy pod obrady komitetu CHMP (arbitraż).

Obawy CHMP wzbudzał fakt, że firma nie jest w stanie zapewnić, że lek będą stosować tylko kobiety, które potrzebują antykoncepcji. Kobiety, które nie chcą stosować antykoncepcji doustnej mogą także być narażone na zagrożenia, które te środki powodują, a istnieją alter-

natywne metody leczenia trądziku. Komitet uznał, że nie można zatwierdzić takiej zmiany wskazań.

Doustne tabletki antykoncepcyjne do długotrwałego stosowania

Firma Bayer złożyła wniosek o zarejestrowanie nowej tabletki antykoncepcyjnej o przedłużonym stosowaniu (*Yvidually, Flexyess*). Procedura także wymagała zaangażowania komitetu CHMP, z powodu braku jednolitych opinii krajów uczestniczących w procedurze.

Tym razem komitet wydał pozytywną rekomendację dla stosowania tabletki w antykoncepcji hormonalnej.

W trakcie procedury podnoszono kwestie dotyczące braku skuteczności, nieregularne krwawienia, które mogą pojawić się w trakcie przyjmowania tabletek, a także na temat zastosowania nowego, nie stosowanego wcześniej urządzenia „wydającego” które wyposażono w funkcję przypominania o kolejnej dawce.

Komitet CHMP uznał za satysfakcjonujące dane na temat skuteczności leku, uznał, że epizody krwawienia wydają się być dobrze tolerowane, a obawy dotyczące zastosowania urządzenia „wydającego” lek zostały właściwie omówione. Uznano, że korzyści przeważają nad zagrożeniami i zarekomendowano zarejestrowanie leku w krajach Unii Europejskiej, które brały udział w procedurze rejestracyjnej DCP.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1399 z 28 kwietnia 2012 r.

Zgłoszone przypadki o zaburzeniach seksualnych po finasterydzie – więcej rodzajów działań niepożądanych

Zgłoszone przypadki zaburzeń seksualnych po *finasterydzie* wskazują na szersze spektrum takich reakcji. Druki informacyjne dla *finasterydu* zostaną uaktualnione w celu rozszerzenia listy możliwych działań niepożądanych, w tym zmiany libido, zaburzenia wytrysku i orgazmu, które występowały nawet po odstawieniu leku. Opisywano także bezpłodność u mężczyzn i niską jakość nasienia, która wracała do normy lub poprawiała się po odstawieniu leku. Jednak FDA stwierdza, że nie ustalono związku pomiędzy stosowaniem *finasterydu* a zaburzeniami seksualnymi.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1399 z 28 kwietnia 2012 r.

Australijska Agencja Rejestracyjna zmieniła klasyfikację bezpieczeństwa stosowania topiramatu w okresie ciąży

Australijska Agencja Rejestracyjna – TGA – zmieniła klasyfikację bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży – z kategorii B3 do kategorii D. Nastąpiło to po analizie danych zgromadzonych w amerykańskim rejestrze danych o lekach przeciwpadaczkowych stosowanych przez ciężarne – *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*. Dane te wskazują na zwiększone ryzyko rozszczepu wargi lub podniebienia u niemowląt matek przyjmujących lek w pierwszym trymestrze ciąży. Australijska kategoria bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży oznaczona jako „D” oznacza, że jest to lek, który spowodował lub może spowodować zwiększone ryzyko wad wrodzonych, wad płodu lub nieodwracalne uszkodzenie.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1398 z 21 kwietnia 2012 r.

Szczepienie przeciw grypie może obniżyć odporność na inne wirusy dróg oddechowych

Badacze z Kong-Kongu zaobserwowali, że szczepienie trójwartenną szczepionką w sezonie 2008-2009 (Vaxigrip) dzieci w wieku szkolnym doprowadziło do ochrony tych dzieci przed sezonową grypą pomiędzy styczniem a marcem 2009, jednak dzieci te częściej chorowały na nie-grypowe infekcje dróg oddechowych. W kontrolowanym badaniu klinicznym szczepionkę lub placebo otrzymało 115 dzieci, w wieku 6-15 lat. W okresie obserwacji, czyli następnych dziewięciu miesięcy, dzieci, które przyjęły szczepionkę częściej chorowały na nie-grypowe infekcje dróg oddechowych w porównaniu do dzieci, które otrzymały placebo (iloraz ryzyka – 3,46; 95% CI 1,19 – 10,1). Szczególnie dotyczyło to rinowirusów oraz wirusów coxsackie i echowirusów. Te infekcje były najczęściej wykrywane w marcu 2009 roku, zaraz po szczycie zachorowań na grypę.

Badacze stwierdzają, że dzieci, które otrzymają szczepienie na grypę zyskują ochronę przeciw grypie, ale mogą mieć obniżoną niespecyficzną odporność na inne wirusy dróg oddechowych.

Na podstawie: Reactions Weekly, No 1398 z 21 kwietnia 2012 r.

Procedura arbitrażowa (ang. referral procedure) – dotychczasowe doświadczenia i nowe zasady dotyczące arbitrażu

Procedura arbitrażowa stanowi narzędzie, które w uzasadnionych przypadkach stosowane jest dla oceny zagadnień, dotyczących kwestii skuteczności, jakości lub bezpieczeństwa leku. Dotyczy to sytuacji, gdy niektóre zagadnienia dotyczące skutecznego i bezpiecznego stosowania leku wymagają dalszego wyjaśnienia w wielu lub wszystkich krajach Unii Europejskiej. Wówczas konieczna jest ocena na poziomie unijnym. Procedura arbitrażowa bywa też nazywana procedurą wyjaśniającą – i taki właśnie termin funkcjonuje w polskim prawie.

Celem procedury arbitrażowej jest uzgodnienie wspólnego stanowiska w sytuacji braku porozumienia pomiędzy zainteresowanymi stronami w ocenie leku. Procedura arbitrażowa bywa najczęściej prowadzona w odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa stosowania leku i z taką oceną jest najpowszechniej kojarzona.

Procedura arbitrażowa prowadzona jest w oparciu o unijne przepisy prawne - Rozporządzenie (WE) Nr

726/ 2004 Parlamentu Europejskiego i Rady ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków oraz Dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Na każdym etapie procedury wyznaczone są konkretne zadania poszczególnych gremiów lub państw członkowskich. Europejska Agencja Leków w imieniu Komisji Europejskiej ma za zadanie przeprowadzić naukową ocenę zagadnienia przy udziale Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*). Ocena może dotyczyć pojedynczego leku, substancji czynnej lub grupy leków.

W wyniku przeprowadzonej oceny merytorycznej konkretnego zagadnienia, Komitet CHMP przygoto-

wuje stanowisko, dotyczące jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania leku/ grupy leków.

Etap merytorycznej oceny kończy się wydaniem opinii komitetu CHMP. W swojej opinii komitet przedstawia stosowne zalecenia i ich naukowe uzasadnienie. Opinia komitetu CHMP jest następnie przekazywana, z uwzględnieniem wszystkich prawnie wymaganych etapów, do Komisji Europejskiej (KE) w celu uwzględnienia zaleceń merytorycznych w decyzji Komisji. Decyzja KE ma na celu zapewnić, że zalecenia wynikające z naukowej oceny leku będą jednolicie wprowadzone we wszystkich państwach UE.

Decyzje Komisji Europejskiej, odnoszące się do wyjaśnienia kwestii oceny leku są adresowane do państw członkowskich Unii Europejskiej. W praktyce oznacza to, że są one kierowane do agencji rejestracyjnych, których zadaniem jest zapewnienie, by podmiot odpowiedzialny wywiązał się z zaleconych aktywności.

Decyzje dotyczące zakończenia procedury arbitrażowej publikowane są na stronie Komisji Europejskiej we wszystkich językach Unii Europejskiej. Można je odszukać na stronie internetowej pod adresem: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/index_en.htm

Decyzje są zebrane w zakładce poświęconej wyłącznie procedurze arbitrażowej (EU Referrals).

Jeżeli w toku oceny konkretnego leku konieczne było przeprowadzenie kilku procedur wyjaśniających, następujących po sobie, to decyzje dotyczące kolejnych procedur są zamieszczone w zakładce dotyczącej tego produktu leczniczego (pod nazwą handlową) albo substancji czynnej, albo całej klasy leków – w zależności od tego, co było przedmiotem oceny.

Jeżeli ocena leku jest prowadzona w oparciu o artykuł 5(3) Rozporządzenia 726/2004, wówczas opinia CHMP stanowi ostatni etap arbitrażu. W tym przypadku nie jest wydawana decyzja Komisji Europejskiej.

Obowiązujące do lipca 2012 roku unijne przepisy prawne ustanowiły kilka możliwości, kiedy możliwe jest rozpoczęcie procedury arbitrażowej. Zostały one zawarte w odpowiednich artykułach Dyrektywy 2001/83/WE i Rozporządzenia 726/2004.

Podstawy prawne przeprowadzenia arbitrażu to art. 29, 30, 31, 36 i 107 Dyrektywy 2001/83/WE oraz art 5 (3) i art. 20 Rozporządzenia 726/2004.

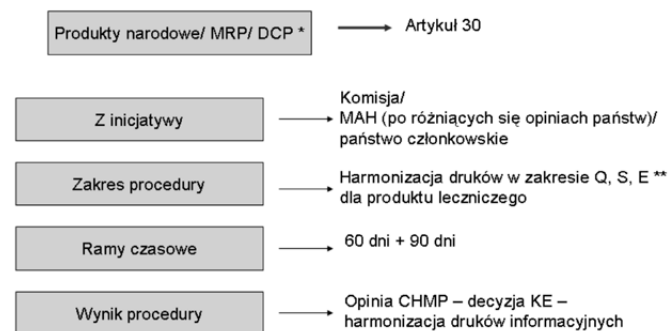
Artykuł 29 Dyrektywy 2001/83/EC stanowi podstawę prawną arbitrażu, gdy prowadzona jest procedura wyjaśniająca w trakcie rejestracji i dotyczy sytuacji gdy nie ma zgody między stronami – czyli między agencjami rejestracyjnymi lub pomiędzy stroną oceniającą a wnioskodawcą - w ocenie leku.

W okresie porejestracyjnym podstawą arbitrażu mogą być kolejne artykuły Dyrektywy.

Artykuł 30 Dyrektywy 2001/83/WE z późn. zmianami mówi, że jeżeli państwa członkowskie w wyniku procedury rejestracyjnej podejmą różniące się decyzje w odniesieniu do stosowania leku (lub jego wstrzymania w obrocie albo wycofania), wówczas kraj członkowski UE lub Komisja Europejska, a także wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny może wnieść wniosek o niezależną ocenę do CHMP.

Procedura na podstawie art. 30 jest zazwyczaj prowadzona w celu ujednoczenia zapisów ChPL, które dotychczas różniły się w zakresie danych o jakości, skuteczności i bezpieczeństwie leku.

Schematyczny przebieg procedury arbitrażowej – artykuł 30 Dyrektywy 2001/83/WE - procedura harmonizacji druków informacyjnych:



* Produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w różnych rodzajach procedur rejestracyjnych – w procedurze narodowej, w procedurze wzajemnego uznania (MRP od: *Mutual Recognition Procedure*) lub w procedurze zdecentralizowanej (DCP od: *Decentralised Procedure*)

** Q (od: *Quality*) - oceniane zagadnienie dotyczy jakości leku
S (od: *Safety*) – oceniane zagadnienie dotyczy kwestii bezpieczeństwa na podstawie dostępnych danych z badań nieklinicznych
E (od: *Efficacy*) – oceniane zagadnienie dotyczy skuteczności leku
MAH (od: *Marketing Authorisation Holder*) – podmiot odpowiedzialny

Przykładem procedury arbitrażowej w oparciu o art. 30 Dyrektywy 2001/83/WE może być ocena produktu leczniczego Prograf (*takrolimus*). Prograf jest makrolidowym lekiem immunosupresyjnym. Wniosek o ujednoczenie druków informacyjnych w procedurze arbitrażowej złożył podmiot odpowiedzialny w związku z tym, że w różnych krajach UE zatwierdzono różne zapisy w ChPL. Przeprowadzona przez komitet CHMP ocena wykazała, że w oparciu o dokumenty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny oraz dyskusje naukowe wewnątrz Komitetu, stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Prograf jest pozytywny w następujących wskazaniach:

- profilaktyka odrzucenia przeszczepu wątroby, nerek lub serca u biorców przeszczepów.
- leczenie odrzucenia przeszczepu, w przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem innych leków immunosupresyjnych.

Rozbieżności w zapisach ChPL zostały usunięte.

Decyzja Komisji Europejskiej, podsumowująca dyskusje naukową została wydana 10.04.2006 r.

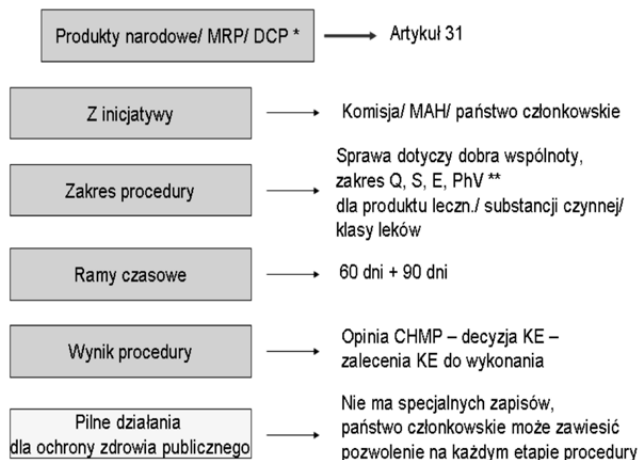
Wiele firm, chcąc ujednolicić brzmienie zapisów w drukach informacyjnych wnioskuje o wszczęcie procedury arbitrażowej w oparciu o art. 30. Korzyścią z opisanego powyżej postępowania jest to, że w trakcie jednej procedury uzgodnione zostaje zharmonizowane brzmienie druków informacyjnych we wszystkich państwach UE, gdzie podmiot odpowiedzialny uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Kolejnym zapisem prawnym, który może stanowić podstawę rozpoczęcia i prowadzenia procedury wyjaśniającej jest artykuł 31 Dyrektywy 2001/83/WE.

Podobnie jak w poprzednim zapisie prawnym, wniosek o wszczęcie procedury może złożyć kraj członkowski UE, Komisja Europejska lub wnioskodawca czy podmiot odpowiedzialny.

Wniosek o niezależną opinię komitetu CHMP składa się w przypadku, jeżeli sprawa dotyczy dobra Wspólnoty Europejskiej. Zapisy prawne mówią, że w tym przypadku celem rozpoczęcia procedury może być zmiana w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, wstrzymanie leku w obrocie, wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub jakakolwiek inna zmiana w pozwoleniu, która w szczególności będzie uwzględniać dane dotyczące monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych. Artykuł 31 jest jednym z najczęściej stosowanych zapisów, dotyczących arbitrażu w odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych w okresie porejestacyjnym.

Schematycznie przebieg procedury można przedstawić w następujący sposób:



* Produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w różnych rodzajach procedur rejestracyjnych – w procedurze narodowej, w procedurze wzajemnego uznania (MRP od: *Mutual Recognition Procedure*) lub w procedurze zdecentralizowanej (DCP od: *Decentralised Procedure*)

**Q (od: *Quality*) – oceniane zagadnienie dotyczy jakości leku

S (od: *Safety*) – oceniane zagadnienie dotyczy kwestii bezpieczeństwa na podstawie dostępnych danych z badań nieklinicznych

E (od: *Efficacy*) – oceniane zagadnienie dotyczy skuteczności leku
PhV (od: *Pharmacovigilance*) – oceniane zagadnienie dotyczy kwestii bezpieczeństwa na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu z uwzględnieniem danych z badań klinicznych
MAH (od: *Marketing Authorisation Holder*) – podmiot odpowiedzialny

Dotychczasowe doświadczenia z oceną arbitrażową w oparciu o artykuł 31 Dyrektywy 2001/83/WE może obrazować ocena profilu bezpieczeństwa *orlistatu*.

Orlistat jest zarejestrowany w Europie zarówno jako lek wydawany na receptę (w dawce 120 mg), jak również dostępny bez recepty (w dawce 60 mg).

Produkt leczniczy zawierający dawkę 60 mg jest wskazany jako środek wspomagający utratę masy ciała u osób dorosłych z nadwagą, powinien być przyjmowany z niskokaloryczną dietą. *Orlistat* w dawce 120 mg stosuje się jednocześnie z umiarkowaniem niskokaloryczną dietą w leczeniu pacjentów z otyłością lub pacjentów z nadwagą z występującymi równocześnie czynnikami ryzyka.

W różnych państwach członkowskich w drodze procedur krajowych zarejestrowane są także preparaty odtwórcze zawierające 60 mg lub 120 mg *orlistatu*.

Lek ten może wywołać niekorzystne reakcje ze strony wątroby. Zgłoszenia o działaniach niepożądanych w związku ze stosowaniem *orlistatu* były uważnie analizowane od czasu pojawienia się pierwszego sygnału w maju 2001 r. Ryzyko dotyczące nieprawidłowej funkcji wątroby zostało również uwzględnione w planach zarządzania ryzykiem. W czerwcu 2009 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o przedstawienie zbiorczych zestawień zaburzeń wątrobowych, związanych ze stosowaniem *orlistatu*.

Komitet CHMP uznał, że korzyści ze stosowania produktów z tą substancją czynną przewyższają ryzyko w obecnie zatwierdzonym wskazaniu. CHMP zalecił jednak uaktualnienie druków informacyjnych i zamieszczenie informacji o ryzyku zapalenia wątroby, które może mieć ciężki przebieg.

Decyzja Komisji Europejskiej została wydana 24.04.2012 r.

Innym ciekawym przykładem oceny leku w procedurze arbitrażowej była analiza profilu bezpieczeństwa *nimesulidu*.

Nimesulid jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) preferencyjnie hamującym COX-2 zatwierdzonym w Europie od 1985 r.

Nimesulid był przedmiotem procedury arbitrażowej w 2002 r. prowadzonej przez CHMP wszczętej również w oparciu o art. 31. Procedura została zainicjowana w następstwie zawieszenia leku w obrocie w

Finlandii, a następnie w Hiszpanii. Celem procedury było określenie, czy stosunek korzyści do ryzyka *nimesulidu* pozostaje pozytywny w świetle zgłoszonych przypadków niewydolności wątroby, w tym przypadków o piorunującym przebiegu i w sytuacji gdy część pacjentów wymagała przeszczepu wątroby.

W wyniku arbitrażu oceniono, że stosunek korzyści do ryzyka dla preparatów, zawierających *nimesulid* jest pozytywny, zdecydowano jednak o wycofaniu leku w tabletkach w dawce 200 mg (pozostawiono dawkę 100 mg), postanowiono ograniczyć zalecaną dawkę i czas terapii.

Stosowna decyzja Komisji Europejskiej, zalecająca wprowadzenie zmian do druków informacyjnych, została wydana 26.04.2004 r.

W maju 2007 r. władze irlandzkie zawiesiły stosowanie *nimesulidu* w tym kraju z powodu napływających zgłoszeń o zaburzeniach funkcji wątroby. W związku z tym faktem, rozpoczęła się kolejna formalna procedura arbitrażowa oceny preparatów, zawierających *nimesulid* w oparciu o art. 107 Dyrektywy 2001/83/WE (szczegółowe omówienie tej procedury w dalszej części artykułu).

Zalecono utrzymanie produktów leczniczych w obrocie pod pewnymi warunkami (ograniczenie wskazań, dawkowania i czasu terapii, prowadzenie przez firmy działań mających na celu minimalizację ryzyka, rozesłanie komunikatu do lekarzy i farmaceutów)

Decyzja Komisji Europejskiej została wydana 19.10.2009 r.

Biorąc pod uwagę, że przegląd i ocena dostępnych danych dotyczących *nimesulidu* – na podstawie art. 107 – skupiła się na ryzyku związanym z zaburzeniami funkcji wątroby, przy czym wzięto pod uwagę tylko ograniczone informacje dotyczące reakcji żołądkowo-jelitowych zdecydowano, iż należy przeprowadzić pełną ocenę stosunku korzyści do ryzyka w ramach procedury na mocy art. 31. Celem oceny miało być oszacowanie profilu bezpieczeństwa *nimesulidu* w odniesieniu do ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych, jakim obarczone jest stosowanie innych NLPZ.

W dniu 19 stycznia 2010 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, zwracając się do CHMP w kwestii zasadności utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających *nimesulid* do stosowania ogólnoustrojowego.

W wyniku przeprowadzonej kolejnej oceny naukowej komitet CHMP uznał, że istnieją dowody skuteczności

klinicznej produktów zawierających *nimesulid* do stosowania ogólnoustrojowego we wskazaniach w leczeniu krótkoterminowym. Nie wykazano jednoznacznej ani klinicznie istotnej przewagi nad innymi lekami z grupy NLPZ, dlatego Komitet ocenił, że skuteczność *nimesulidu* jest podobna do skuteczności innych dostępnych NLPZ.

Stosowanie *nimesulidu* wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności, którego wielkość wciąż budzi wątpliwości. Zauważono, że 23% przypadków uszkodzeń wątroby zgłoszonych w związku ze stosowaniem *nimesulidu* dotyczy pacjentów z przewlekłymi schorzeniami, którzy przyjmowali ten lek przez dłuższy czas.

Biorąc pod uwagę maksymalny czas leczenia, wynoszący 15 dni i mając na celu dalsze ograniczenie ryzyka oceniono, że stosowanie *nimesulidu* należy ograniczyć jedynie do wskazań w stanach ostrych, takich jak leczenie ostrego bólu i pierwotnego zespołu bolesnego miesiączkowania.

CHMP zalecił więc wprowadzenie zmian do druków informacyjnych oraz przeprowadzenie określonych aktywności minimalizacji ryzyka, w tym wysłanie komunikatu do fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Decyzja Komisji Europejskiej została wydana 20.01.2012 r.

Przykład prowadzonych kolejnych procedur arbitrażowych dla *nimesulidu* wskazuje, jak niekiedy trudna i wielowymiarowa jest ocena leku i jego profilu bezpieczeństwa. W tym przypadku dane o ryzyku hepatotoksyczności opiniowało wiele zespołów naukowych w różnych państwach UE. Pierwsza decyzja kończąca procedurę arbitrażową była wydana w 2004 r., a zakończenie oceny zagrożenia w trakcie kolejnego arbitrażu nastąpiło dopiero w 2012 r. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w trakcie trwania następujących po sobie procedur wyjaśniających dla *nimesulidu*, część państw członkowskich wycofała na swoim terytorium pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leków zawierających tą substancję czynną.

Przykładem zastosowania procedury arbitrażowej dla oceny całej grupy leków jest przegląd profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających *bisfosfoniany* w odniesieniu do ryzyka powodowania atypowych złamań kości udowej.

W wyniku oceny przeprowadzonej przez grupę roboczą *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) w 2008 r. uznano, że do druków informacyjnych dla

produktów leczniczych zawierających *kwasy alendronowy* zostanie dodane ostrzeżenie dotyczące atypowych złamań przeciążeniowych bliższego odcinka trzonu kości udowej. W kwietniu 2010 r. zagadnienie zostało ponownie rozpatrzone przez PhVWP, ponieważ zgłoszono przypadki związane ze stosowaniem innych *bisfosfonianów*. We wrześniu 2010 r. Wielka Brytania zwróciła się do CHMP o wydanie opinii na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, czy pozwolenia na dopuszczenia do obrotu leków zawierających *bisfosfoniany* powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy wycofane.

Po ocenie merytorycznej wszystkich dostępnych danych, CHMP uznał, że stosowanie *bisfosfonianów* może mieć związek z ryzykiem występowania atypowych złamań kości udowej. Zalecono wprowadzenie następujących zmian do druków informacyjnych dla wszystkich *bisfosfonianów*:

- dodanie ostrzeżenia w punkcie 4.4 ChPL (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) w celu odzwierciedlenia ryzyka wystąpienia atypowych złamań kości udowej, ich głównych cech i potencjalnej potrzeby przerwania leczenia w przypadku podejrzenia tego rodzaju złamania,
- dodanie informacji o atypowych złamaniach kości udowej do punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL wraz z twierdzeniem, że to działanie niepożądane jest cechą specyficzną dla klasy *bisfosfonianów*.

Ponadto, biorąc pod uwagę brak dowodów dotyczących optymalnego czasu terapii produktami z grupy *bisfosfonianów* w leczeniu osteoporozy oraz biorąc pod uwagę, że czas leczenia jest czynnikiem ryzyka atypowego złamania kości udowej CHMP zalecił także, by do punktu 4.2 informacji o produkcie dla *bisfosfonianów* dodano informację dotyczącą konieczności okresowej oceny potrzeby kontynuacji leczenia *bisfosfonianami*, zwłaszcza po 5 latach leczenia, indywidualnie w przypadku każdego pacjenta.

Decyzja Komisji Europejskiej zawierające wszystkie omówione zalecenia została wydana 13.07.2011 r.

Zapisy dyrektywy 2010/84/UE zmieniły nieco brzmienie artykułu 31. Nowe brzmienie artykułu 31 mówi, że państwo członkowskie, Komisja, wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny powinien, w szczególnych sytuacjach gdy dotyczą one dobra Unii, zgłosić sprawę do oceny Komisji w celu przeprowadzenia procedury, opisanej w artykule 32, 33 i 34, zanim podjęta zostanie jakakolwiek decyzja w

sprawie pozwolenia na dopuszczenia do obrotu lub w sprawie zawieszenia bądź cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wprowadzenia jakichkolwiek zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, które są konieczne.

Przedstawione w tym zapisie przesłanki do wszczęcia arbitrażu są podobne do tych, które obowiązują w dotychczasowym brzmieniu artykułu 31.

Kolejny paragraf nowo sformułowanego artykułu 31 mówi o zaangażowaniu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC) w rozpatrzenie zagadnienia na podstawie oceny danych uzyskanych w wyniku monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Komitet PRAC to nowo powołane gremium, którego rolą będzie naukowa analiza zagadnień dotyczących bezpieczeństwa, w tym ocena stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej. Artykuł 107j(2) wskazuje, że komitet PRAC ma możliwość zorganizowania wysłuchania publicznego na temat ocenianego zagadnienia. Informację o wysłuchaniu publicznym ogłasza się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków dedykowanej zagadnieniom bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

Komitet PRAC przygotowuje rekomendację na podstawie oceny merytorycznej, uzgodnione zalecenia przekazywane są następnie do komitetu CHMP lub do grupy koordynacyjnej CMDh. Komitet CHMP będzie odnosił się do rekomendacji, jeśli w ocenianej grupie leków przynajmniej jeden produkt leczniczy był rejestrowany w procedurze scentralizowanej, natomiast w kompetencjach grupy koordynacyjnej jest dyskusja dotycząca rekomendacji dla leku lub grupy leków rejestrowanych w procedurach wzajemnego uznania, zdecentralizowanej i narodowej.

Kolejny paragraf zmienionego artykułu 31 mówi, że w sytuacji, gdy zaistnieje potrzeba podjęcia pilnych działań dotyczących bezpieczeństwa, należy zastosować procedurę opisaną w art. 107i do 107k Dyrektywy 2010/84/UE, czyli nowo wprowadzoną pilną procedurę unijną (*Urgent Union Procedure*, UUP).

Dyrektywa 2010/84/UE uchyliła jeden z zapisów prawnych, który wcześniej mógł stanowić podstawę rozpoczęcia arbitrażu. Uchylony został artykuł 36, dotyczący produktów leczniczych zarejestrowanych w procedurach wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej. Dotychczasowe zapisy prawne Dyrektywy 2001/83/WE wskazywały, że procedura w oparciu o artykuł

36 mogła być wszczęta, gdy kraj członkowski uznał, że w związku ze stosowaniem leku istniała konieczność ochrony zdrowia publicznego i konieczne było podjęcie odpowiednich działań – wprowadzenie zmiany w pozwoleniu, wstrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub cofnięcie pozwolenia.

W praktyce zapisy artykułu 36 były na tyle ogólne, że był on wyjątkowo rzadko podstawą wszczęcia procedury wyjaśniającej.

Często natomiast podstawą arbitrażu był artykuł 107 Dyrektywy 2001/83/WE, na który powoływały się państwa członkowskie UE po zawieszeniu lub wycofaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na swoim terytorium. W takiej sytuacji ocena leku była dokonywana na forum ogólnounijnym, aby stanowisko dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków z daną substancją czynną było jednolite w całej Unii. Na zakończenie procedury była wydawana decyzja Komisji Europejskiej.

W dotychczasowych zapisach Dyrektywy 2001/83/WE artykuł 107 mówił, że jeżeli skutek oceny danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku kraj członkowski UE uzna, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być zawieszane, wycofane lub zmienione w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku, kraj ten informuje niezwłocznie Agencję EMA, inne kraje członkowskie oraz podmiot odpowiedzialny. W takim przypadku Agencja EMA zwraca się z prośbą do CHMP o przygotowanie opinii.

Jeżeli konieczne było podjęcie pilnych działań w celu ochrony zdrowia publicznego, kraj członkowski mógł zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Zapisy prawne wymagały wówczas poinformowania o tym Agencji, Komisji Europejskiej oraz pozostałych państw UE najpóźniej w następnym dniu roboczym.



*Produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w różnych rodzajach procedur rejestracyjnych – w procedurze narodowej, w procedurze wzajemnego uznania (MRP od: *Mutual Recognition Procedure*) lub w procedurze zdecentralizowanej (DCP od: *Decentralised Procedure*)

**PhV (od: *Pharmacovigilance*) - oceniane zagadnienie dotyczy kwestii bezpieczeństwa na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu z uwzględnieniem danych z badań klinicznych

Przykładem procedury arbitrażowej w oparciu o artykuł 107 może być ocena stosunku korzyści do ryzyka *sybutraminy*.

W wyniku oceny danych o bezpieczeństwie dla produktów leczniczych zawierających *sybutraminę*, Niemcy rozpoczęły procedurę określoną w art. 107 Dyrektywy 2001/83/WE.

Sybutramina jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny do stosowania doustnego, wskazanym w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów w ramach programu przywrócenia prawidłowej masy ciała i jej utrzymania.

W listopadzie 2009 r. wstępne wyniki badania SCOUT wskazały na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego w związku z leczeniem *sybutraminą* w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę niewielką skuteczność *sybutraminy* i znane zagrożenia związane z jej stosowaniem, mocne statystycznie dowody na wzrost ryzyka zawału serca i udaru mózgu niezakończonych zgonem u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą typu 2 leczonych *sybutraminą* w porównaniu z placebo, komitet CHMP uznał, że zebrane dane o bezpieczeństwie są bardzo niepokojące.

Ponadto na podstawie danych z badania SCOUT i innych opublikowanych i niepublikowanych badań nie można było określić grup pacjentów, u których można by uzyskać korzyści ze stosowania *sybutraminy* bez zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

W świetle powyższych danych CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających *sybutraminę* nie jest pozytywny i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną.

Decyzja została wydana 3.03.2010 r. wraz ze skorygowaną decyzją w tej sprawie wydaną 6.08.2010 r. Konsekwencją Decyzji Komisji Europejskiej były działania poszczególnych agencji rejestracyjnych państw Unii Europejskiej, które wydały stosowne postanowienia o zawieszeniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających *sybutraminę* oraz o wycofaniu z obrotu tych produktów leczniczych w swoim kraju.

Opisany przykład obrazuje, że nie zawsze procedura arbitrażowa kończy się utrzymaniem produktu leczniczego w obrocie. W przypadku, gdy nowo zidentyfikowane zagrożenie jest istotne, Komisja Europejska po uzyskaniu opinii CHMP może zawiesić

lub cofnąć wydane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Nie są to sytuacje częste, ale w każdym roku takie się zdarzają.

W odniesieniu do produktów leczniczych, rejestrowanych w procedurze centralnej, o arbitrażu mówi artykuł 20 Rozporządzenia 726/2004, zmienionego Rozporządzeniem 1235/2010. Artykuł ten zawiera odniesienie do zapisów Dyrektywy 2001/83/WE z późn. zmianami, które opisują prowadzenie arbitrażu.



*Q (od: *Quality*) - oceniane zagadnienie dotyczy jakości leku
 S (od: *Safety*) - oceniane zagadnienie dotyczy kwestii bezpieczeństwa na podstawie dostępnych danych z badań nieklinicznych
 PhV (od: *Pharmacovigilance*) - oceniane zagadnienie dotyczy kwestii bezpieczeństwa na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu z uwzględnieniem danych z badań klinicznych.

W procedurze arbitrażowej w oparciu o artykuł 20 Rozporządzenia 726/2004 oceniany był produkt leczniczy Multaq, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w drodze procedury centralnej w dniu 26 listopada 2009 r.

Substancją czynną preparatu Multaq jest *dronedaron*. Dronedaron jest lekiem przeciwaritmicznym z klasy *benzofuranu* związków przeciwaritmicznych, do której należy *amiodaron*.

Multaq został po raz pierwszy zatwierdzony u dorosłych, stabilnych klinicznie pacjentów z przebyłym lub trwającym obecnie nieutrwalonym migotaniem przedsionków w celu zapobiegania nawrotom migotania przedsionków lub zwolnienia częstości rytmu komór.

W grudniu 2010 r. zgłoszono dwa zagrażające życiu przypadki niewydolności wątroby wymagające przeszczepu. Zapoczątkowały one szczegółową analizę danych dotyczących potencjalnego hepatotoksycznego działania *dronedaronu*. W wyniku tej oceny w styczniu 2011 r. CHMP uznał, że należy uaktualnić druki informacyjne i wprowadzić nowe ostrzeżenia i środki ostrożności zalecające, by przed rozpoczęciem leczenia została zbadana czynność wątroby pacjenta oraz by była ona dokładnie monitorowana w czasie leczenia.

W świetle powyższych danych Komisja Europejska wszczęła procedurę w oparciu o art. 20 Rozporządze-

nia 726/2004 w dniu 21 stycznia 2011 r.

Siódmego lipca 2011 r., w trakcie trwania oceny bezpieczeństwa *dronedaronu* w związku z ryzykiem zaburzeń funkcji wątroby, podmiot odpowiedzialny poinformował CHMP o przedwczesnym zakończeniu badania PALLAS (badanie z randomizacją i grupą kontrolną placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych dotyczące oceny korzyści klinicznych *dronedaronu* stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę wraz ze standardowym leczeniem u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków i dodatkowymi czynnikami ryzyka).

W związku z nowo uzyskanymi danymi, Komisja Europejska rozszerzyła zakres trwającej oceny na mocy art. 20 w celu uwzględnienia w ocenie dodatkowych informacji, w tym nowych danych z badania PALLAS.

Po ocenie wszystkich danych dotyczących toksycznego wpływu na wątrobę i płuca oraz danych z badania PALLAS Komitet zalecił ograniczenie wskazania do stosowania *dronedaronu* oraz wprowadzenie wielu zmian w charakterystyce produktu leczniczego.

Komitet zalecił także przeprowadzenie dodatkowych działań ograniczających ryzyko, takich jak rozesłanie komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz opracowanie programu edukacyjnego dla lekarzy przepisujących lek.

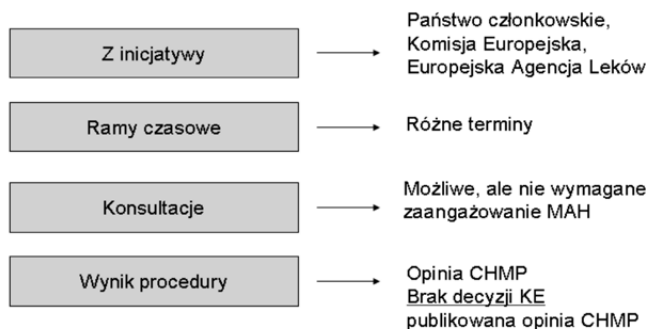
W świetle zebranych i ocenionych informacji komitet CHMP uznał, że leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane pod nadzorem lekarza specjalisty i dlatego produkt Multaq powinien być wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty.

Stosowna decyzja Komisji Europejskiej została wydana 22.12.2011 r.

Kolejnym zapisem prawnym, odnoszącym się do procedury wyjaśniającej jest artykuł 5(3) Rozporządzenia 726/2004. Artykuł ten stosowano, gdy zaistniała potrzeba uzyskania naukowej oceny komitetu CHMP. Warto zaznaczyć, że przeprowadzenie oceny leku w oparciu o artykuł 5(3) kończy się wydaniem opinii przez CHMP. Opinia nie jest przesyłana dalej do Komisji Europejskiej, w związku z tym nie jest wydawana decyzja Komisji.

Jest to wyjątek, gdyż we wszystkich pozostałych procedurach wyjaśniających, prowadzonych w oparciu o artykuły 30 i 31 Dyrektywy 2001/83/WE oraz w odniesieniu do produktów zarejestrowanych procedurze centralnej – w oparciu o artykuł 20 Rozporządzenia 726/2004 – decyzja Komisji Europejskiej zaleca konkretne działania, które muszą być wykonane w celu minimalizacji ryzyka.

Procedura arbitrażowa w oparciu o artykuł 5(3) Rozporządzenia 726/2004



W jaki sposób EMA informuje obecnie o arbitrażu?

Europejska Agencja Leków informuje o rozpoczęciu procedury arbitrażowej na stronie internetowej w przygotowanym dokumencie „CHMP Press Release”. Informacja ukazuje się niezwłocznie po obradach CHMP, na których oficjalnie rozpoczęta została procedura arbitrażowa. Posiedzenia komitetu CHMP odbywają się raz w miesiącu.

W taki sam sposób w „CHMP Press Release” EMA informuje o wnioskach podjętych przez CHMP. Dodatkowo dołącza się zazwyczaj opracowanie w formie pytań i odpowiedzi, które zawiera nieco więcej szczegółowych danych.

Pełna ocena naukowa CHMP jest dołączana do decyzji Komisji Europejskiej.

Pilna procedura unijna

W nowym kształcie prawa unijnego, w Dyrektywie 2010/84/UE została szczegółowo opisana procedura, która ma służyć jako narzędzie oceny bezpieczeństwa leku w sytuacjach pilnych. Procedura ta została bardzo szczegółowo opisana w artykułach 107i – 107k, nosi ona nazwę „pilna procedura unijna” (*Urgent Union Procedure*, UUP).

W sytuacji gdy konieczne jest podjęcie pilnych działań, dotyczących bezpieczeństwa (w wyniku np. wykrycia nowych zagrożeń) kraj członkowski lub Komisja wszczyna pilną procedurę unijną. Warto zaznaczyć, że w zapisach prawnych, dotyczących pilnej procedury unijnej nie ma zapisów o tym, że wnioskodawcą przy wszczęciu procedury może być podmiot odpowiedzialny.

Do oceny w ramach procedury UUP włączone są wszystkie produkty lecznicze z daną substancją czynną, dopuszczone do obrotu u UE - nawet, gdy sygnał dotyczy konkretnego produktu leczniczego.

Zakres procedury może dotyczyć jednego produktu,

kilku leków albo całej klasy lub grupy terapeutycznej. W ocenę w ramach jednej pilnej procedury włączane są również te produkty, które zostały zarejestrowane w procedurze centralnej. Listę produktów leczniczych, podlegających konkretnej procedurze przygotowuje EMA.

Zapisy artykułu 107i mówią, że procedurę wszczyna kraj członkowski lub Komisja, inicjujący procedurę informuje pozostałe strony - kraje członkowskie, Agencję EMA oraz Komisję (jeśli ma to zastosowanie) w przypadku, gdy konieczne jest podjęcie pilnych działań w wyniku uzyskania danych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych:

- gdy rozważa zawieszenie lub cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu,
- gdy rozważa zakazanie dostaw produktu leczniczego
- gdy rozważa odmowę odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu,
- gdy podmiot odpowiedzialny wstrzymuje dostawy lub podejmuje kroki zamierzające do wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
- gdy uważa, że konieczne jest dodanie nowych przeciwwskazań, ograniczenie zalecanej dawki lub ograniczenie wskazań.

W przypadku konieczności podjęcia pilnego działania dla zdrowia publicznego – państwo członkowskie może zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zakazać stosowania leku na jego terytorium do czasu podjęcia ostatecznej decyzji.

Państwo to informuje Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkowskie nie później niż następnego dnia roboczego.

Na każdym etapie przebiegu pilnej procedury unijnej Komisja może zażądać, aby państwa członkowskie, w których produkt jest dopuszczony do obrotu, podjęły niezwłocznie środki tymczasowe.

Państwo członkowskie udostępnia Europejskiej Agencji Leków wszelkie informacje naukowe, którymi dysponuje.

Zadaniem Europejskiej Agencji Leków jest publiczne ogłoszenie wszczęcia procedury poprzez zamieszczenie stosownych informacji na stronie internetowej Agencji lub dodatkowo państwa członkowskiego. Europejska Agencja Leków będzie informować zainteresowane podmioty, których produkty lecznicze podlegają ocenie w ramach pilnej procedury unijnej również w inny, bardziej formal-

ny sposób, zanim informacja o wszczęciu procedury zostanie publicznie ogłoszona.

Merytoryczną oceną zagadnienia będzie zajmował się komitet PRAC. Zainteresowany podmiot odpowiedzialny może złożyć dodatkowe informacje lub wyjaśnienia na piśmie.

W sytuacjach, gdy Komitet PRAC uzna to za istotne, to może on zarządzić przeprowadzenie wysłuchania publicznego. Zasady procedury mówią, że ogłoszenie przeprowadzenia wysłuchania publicznego będzie zamieszczone na stronie internetowej EMA. W niektórych, uzasadnionych przypadkach, gdy podmiot odpowiedzialny wykaże, że podczas wysłuchania ma zamiar przedstawić informacje poufne, może wystąpić z prośbą, aby komitet PRAC przeprowadził wysłuchanie niepubliczne.

Po dokonaniu merytorycznej oceny zagadnienia, Komitet PRAC w ciągu 60 dni wydaje zalecenie (jedno lub kilka):

- nie jest konieczne prowadzenie dalszej oceny;
- podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić dalszą ocenę informacji i dostarczyć kolejne dane;
- podmiot odpowiedzialny powinien zlecić i zasponsorować badania porejestrycyjne dotyczące bezpieczeństwa oraz przeprowadzić ocenę wyników tych badań;
- państwa członkowskie lub podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć środki minimalizacji ryzyka;
- pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zawieszono, cofnięte lub należy wydać odmowę przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zmienione (wraz ze sprecyzowaniem proponowanej zmiany).

Gdy pilna procedura dotyczy produktów leczniczych, które nie były rejestrowane w procedurze centralnej – rekomendacje komitetu PRAC są przedkładane do grupy koordynacyjnej w celu podjęcia ostatecznego stanowiska w terminie 30 dni. W sytuacji, gdy zostanie osiągnięto porozumienie, grupa koordynacyjna informuje podmiot odpowiedzialny i państwa członkowskie.

Następnie podmiot odpowiedzialny i państwa członkowskie podejmują uzgodnione działania.

W przypadku braku porozumienia – stanowisko większości państw przekazane jest do Komisji Europejskiej.

Gdy procedura dotyczy produktów leczniczych, z których przynajmniej jeden został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej - rekomendacje PRAC przed-

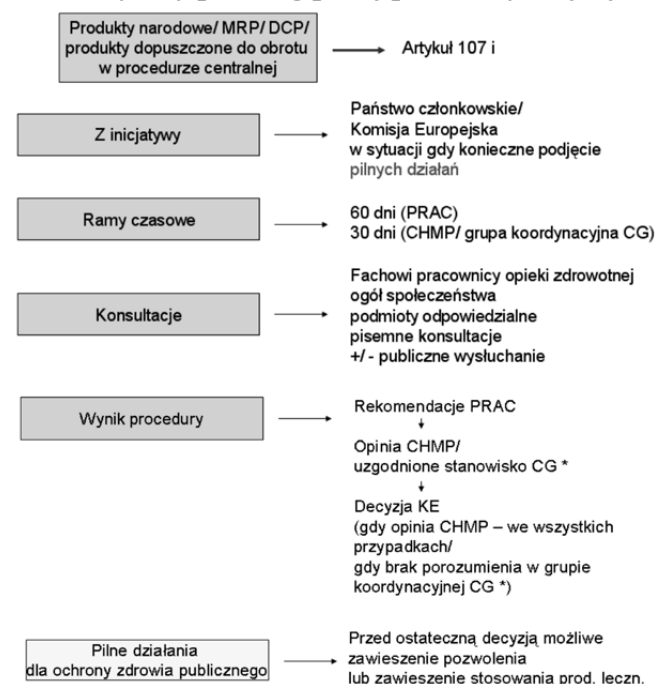
kładane są do komitetu CHMP w celu podjęcia ostatecznego stanowiska również w terminie 30 dni.

Na podstawie opinii CHMP Komisja:

- przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich w sprawie środków, które należy podjąć,
- w przypadku, gdy stwierdzono konieczność podjęcia działań prawnych - przyjmuje decyzję o zmianie, zawieszeniu cofnięciu lub odmowie przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych rejestrowanych centralnie.

Warto zauważyć, że w przypadku pilnej procedury unijnej Dyrektywa 201/84/UE bardzo wyraźnie nakreśla ramy czasowe, przewidziane dla dokonania oceny oraz dalszych etapów procedury. Wydaje się, że dotrzymanie założonych terminów w niektórych sytuacjach, wymagających oceny dużej liczby danych, może okazać się bardzo trudne. Dodatkowo w zapisach dyrektywy nie uwzględniono możliwości „zawieszenia” biegu procedury, tzw. clock-stop.

Schematyczny przebieg pilnej procedury unijnej



* CG (od: *coordination group*) – grupa ustanowiona na mocy Dyrektywy 2001/83/WE dla oceny zagadnień odnoszących się do procesu rejestracji oraz zmian w pozwoleniu, Dyrektywa 2010/84/UE nadała grupie koordynacyjnej nowe kompetencje, m. in. w zakresie oceny formalnych kwestii dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

W związku z tym, że wiele szczegółowych elementów procedur wyjaśniających, nadal wymaga doprecyzowania, powołana została grupa robocza w Europejskiej Agencji Leków, której zadaniem jest opracowanie stosownych wytycznych, dotyczących arbitraży prowadzonych w celu oceny kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania leków.

Komisja Europejska uznała, że zapisy zawarte w Rozporządzeniu EU 1235/2010 i Dyrektywie 2010/84/UE, które dotyczą procedur arbitrażowych są dokładne i nie wymagają dalszych interpretacji, w związku z tym wskazówki opisujące szczegółowe elementy różnych typów procedur arbitrażowych nie będą włączone do wytycznych Good Pharmacovigilance Practices. Przygotowywany jest odrębny dokument, który ma mieć charakter wskazówek dotyczących przebiegu procedury arbitrażowej prowadzonej ze względów bezpieczeństwa.

Pilna procedura unijna ma w przyszłości stanowić jednolity, przejrzysty sposób postępowania, jednakowy w całej Unii Europejskiej w przypadku konieczności podjęcia pilnych działań dotyczących bezpieczeństwa. Decyzje podejmowane będą na bazie oceny danych naukowych, po dogłębnej ocenie merytorycznej przez komitet PRAC.

Zgodnie z nowymi zapisami Rozporządzenia i Dyrektywy, istotną rolę w ocenie i podejmowaniu decyzji kończących procedurę arbitrażową będą miały gremia o charakterze ogólnounijnym :

–komitet PRAC, komitet CHMP i grupa koordynacyjna.

Dla leków rejestrowanych w procedurze wzajemnego uznania, zdecentralizowanej i narodowej - zalecenia, będące wynikiem oceny kwestii bezpieczeństwa, mają zostać przyjęte przez wszystkie kraje członkowskie i podmioty odpowiedzialne. Komisja Europejska ma wydawać decyzje w sytuacjach, gdy w procedurę oceny włączony był przynajmniej jeden produkt leczniczy zarejestrowany w procedurze centralnej lub w pozostałych przypadkach, gdy nie ma zgody w grupie koordynacyjnej co do przyjęcia rekomendacji komitetu PRAC.

Pilna procedura unijna została bardzo szczegółowo opisana w Dyrektywie 2010/84/UE. Trudno jest obecnie przewidzieć, jak często będzie ona stosowana oraz czy przewidziane etapy procedury rzeczywiście zapewnią możliwość szczegółowej oceny wszystkich dostępnych danych w krótkim czasie.

Przyszłość pokaże, czy w założeniach, które miały na celu uproszczenie prowadzenia procedur arbitrażo-

wych udało się przewidzieć większość sytuacji, w których konieczne będzie odniesienie się do kwestii bezpieczeństwa w oparciu o nowe dane. Szczególnie jest to istotne w sytuacjach, gdy konieczne jest podjęcie pilnych działań.

Przy opracowaniu korzystano z zapisów następujących aktów prawnych Unii Europejskiej i decyzji Komisji Europejskiej:

1. Rozporządzenie (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Tekst mający znaczenie dla EOG)
2. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Tekst mający znaczenie dla EOG)
3. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniające – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej (Tekst mający znaczenie dla EOG)
4. Dyrektywa 2010/84/UE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Tekst mający znaczenie dla EOG)
5. Decyzja Komisji z dnia 10.04.2006 r. w sprawie wprowadzenia do obrotu, na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, „Prograf i produktów pochodnych”, produktu leczniczego stosowanego u ludzi zawierającego substancję czynną takrolimus (C(2006)1616)
6. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24.4.2012 r. w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „orlistat” (Tekst mający znaczenie dla EOG) (K(2012)2909)
7. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 20.1.2012 r. w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, produktów leczniczych stosowanych u ludzi „produktów leczniczych zawierających nimesulid do ogólnoustrojowego zastosowania”, zawierających substancję czynną „nimesulid” (K(2011)10130)
8. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 13.7.2011 r. w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancje czynne „kwas alendronowy, kwas klodronowy, kwas etydronowy, kwas ibandronowy, kwas neridronowy, kwas pamidronowy, kwas ryzedronowy oraz kwas tiludronowy” (K(2011)5198)
9. Decyzja Komisji z dnia 3.3.2010 r. dotycząca, zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „sybutramina” (Tekst mający znaczenie dla EOG) (C(2010)1211)
10. Decyzja Komisji z dnia 6.8.2010 r. dotycząca, zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „Sibutramine” (Tekst mający znaczenie dla EOG) (C(2010)5597)
11. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 22.12.2011 r. zmieniająca, na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wydane na podstawie decyzji C(2009)9615, dla „Multaq - dronedaron”, produktu leczniczego stosowanego u ludzi (Tekst mający znaczenie dla EOG) (K(2011)10084).

Sirolimus może zwiększać ryzyko chorób układu krążenia po przeszczepie wątroby i ryzyko zgonu

Wyniki badania prowadzonego przez amerykańskich i brazylijskich naukowców wskazują, że sirolimus może zwiększać ryzyko chorób układu krążenia i zgonu u osób po przeszczepie wątroby. Do czasu przeprowadze-

nia badania obejmującego więcej osób, należy bardziej skrupulatnie dobierać rodzaj immunosupresji. W badaniu stosowano testy statystyczne, które wyznaczały czynniki predysponujące i iloraz szans wystąpienia chorób układu krążenia wśród grupy 304 pacjentów po pierwszym przeszczepie wątroby, przeprowadzonym na Uniwersytecie w Miami

w okresie od 2000 do 2010. Podczas okresu obserwacji, który średnio wyniósł 5,3 lat, 31 pacjentów (10%) doświadczyło choroby układu krążenia. Czterdziestu jeden (13,5%) miało potransplantacyjny zespół metaboliczny (*post-transplant metabolic syndrome* - PTMS). Częstość występowania chorób układu krążenia była wyższa u osób z PTMS względem pacjentów, którzy tego zespołu nie mieli (29% vs 11,7%; iloraz szans 3,08, $p < 0,05$). Nie znaleziono związku pomiędzy biomarkerami przed przeszczepem wątroby, takimi jak TB, kwas moczowy oraz MELD i chorobami układu krążenia, nie są one także czynnikami predykcyjnymi dla PTMS.

Jednoczynnikowa analiza wariancji wykazała, że czynnikami, które wpływają na wystąpienie chorób układu krążenia są:

- wiek (OR – 1,05, 95% CI 1,0, 1,09)
- niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) (OR 3,53; 1,05, 11,8)
- PTMS (3,08; 1,31, 7,27)
- choroba układu krążenia przed przeszczepieniem (5,06; 1,61, 15,9)
- leczenie *sirolimusem* (3,97; 1,59, 9,91).

Jednak w analizie wieloczynnikowej tylko stosowanie *sirolimusu* utrzymywało się jako czynnik predysponujący do wystąpienia chorób układu krążenia (3,66; 1,44, 9,31). W okresie obserwacji zmarło 78 osób (22,7% pacjentów). Stosowanie *sirolimusu* wiązało się z krótszym przeżyciem (*log rank* $p = 0,008$), ale choroba układu krążenia, zapalenie wątroby ani zespół polimetaboliczny nie były czynnikami zwiększonej śmiertelności, twierdzą badacze.

Badanie to zostało zaprezentowane na 47. dorocznym zjeździe europejskiego stowarzyszenia na rzecz badań nad wątrobą (European Association for the Study of the Liver – EASL), które w tym roku odbyło się w Barcelonie.

Doycheva IB, Couto CA, Gelape CL, Kish JK, Martin P, Levy C. *Immunosuppression with sirolimus increases cardiovascular risk in liver transplant recipients. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver: abstr. 191, 18 Apr 2012. <http://mobile.ilcapp.eu/easl%5f161/poster%5f23366/program.apsx>*

Na podstawie: *Reactions Weekly, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.*

Hepatotoksyczność częściej po atorwastatynie niż po simwastatynie

Atorwastatyna może częściej powodować uszkodzenie wątroby niż *simwastatyna*, twierdzą badacze z Wielkiej Brytanii.

Zwiększone ryzyko występowało najczęściej przy stosowaniu wysokich dawek *atorwastatyny* (40-80 mg na dobę), chociaż liczba zdarzeń niepożądanych w analizie była niewielka. Wykorzystując dane z brytyjskiej bazy GPRD (*General Practice Research Database*), zidentyfikowali oni pacjentów, którym po raz pierwszy przepisano *atorwastatynę* ($n=76411$) lub *simwastatynę* ($n=164407$) w okresie od stycznia 1997 do grudnia 2006. Pacjenci nie mieli choroby wątroby, choroby wynikającej z używania alkoholu, biochemicznych dowodów na uszkodzenie wątroby, nie stosowali też wcześniej *statyny* (przed oznaczoną datą).

Dane wskazują, że 71 pacjentów (0,09%) przyjmujących *atorwastatynę* doświadczyło uszkodzenia wątroby, w porównaniu do 101 pacjentów (0,06%) przyjmujących *simwastatynę*. Dostosowany iloraz ryzyka (*hazard ratio*) dla *atorwastatyny* w porównaniu do *simwastatyny* wyniósł 1,9 (95% CI 1,4, 2,6; $p < 0,001$). Hepatotoksyczność pojawiła się w większości przypadków u chorych przyjmujących wysokie dawki *atorwastatyny* ($p < 0,001$ dla interakcji). Rzeczywiście, uszkodzenie wątroby zaobserwowano u 0,44% pacjentów przyjmujących wysoką dawkę *atorwastatyny*, w porównaniu do 0,07% osób przyjmujących niskie dawki (10-20 mg/dobę) *simwastatyny*.

Clarke AT, Johnson PCD, Hall GC, Ford I, Mills PF. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin: a retrospective cohort study using the UK General Practice Research Database. 47th Annual Meeting of the *European Association for the Study of the Liver: abstr. 1343, 18 Apr 2012. <http://mobile.ilcapp.eu/easl%5f161/poster%5f24709/program.apsx>*

Na podstawie: *Reactions Weekly, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.*

Ezetimib może paradoksalnie powodować rozwój miażdżycy

Ezetimib – lek stosowany w celu obniżenia poziomu cholesterolu – może paradoksalnie powodować rozwój miażdżycy – jak wykazano w analizie retrospektywnej badania ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of

Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies In Artherosclerosis_).

Badanie ARBITER 6-HALTS oceniało wpływ *ezetimibu* i niacyny na kompleks błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej w jej odcinku wewnątrzczaszkowym (*carotid intima – media thickness (CIMT)*) u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych lub z wysokim ryzykiem jej wystąpienia, którzy przyjmowali *statynę*. W badaniu tym stwierdzono, że stosowanie *ezetimibu* nie wpływało na CIMT po 14 miesiącach leczenia. W analizie post-hoc 159 pacjentów, którzy przyjmowali *ezetimib* i zakończyli badanie, stwierdzono statystycznie istotny odwrotny związek pomiędzy zmianami poziomu cholesterolu LDL i progresją CIMT ($p < 0,001$). Analiza wieloczynnikowa, w której oceniano zmiany cholesterolu LDL, cholesterolu wyjściowego i łącznej ekspozycji na lek potwierdziło, że progresja CIMT była powiązana z większym obniżeniem stężenia cholesterolu LDL, a także był związek z ekspozycją na *ezetimib* ($p = 0,036$).

Leczenie obniżające poziom cholesterolu, w tym głównie cholesterolu LDL, powoduje korzystne zmiany hamujące rozwój miażdżycy. Dlatego też obserwacje z badania mogą wskazywać na wpływ *ezetimibu*, który wydaje się być niekorzystny i może nawet przyczyniać się do rozwoju miażdżycy.

Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ. Paradoxical progression of atherosclerosis related to low-density lipoprotein reduction and exposure to ezetimibe. *European Heart Journal*. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs105>

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.

Leki przeciwdepresyjne – zwiększone ryzyko zatrzymania akcji serca/krażenia

Niektóre leki trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zatrzymania akcji serca – zgodnie z wynikami duńskiego badania. Ryzyko to nie dotyczyło leków z innych grup terapeutycznych.

Spośród 19110 pacjentów, którzy doświadczyli zatrzymania akcji serca w okresie od 2001 do 2007 roku, 2913 było leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, kiedy zatrzymanie krążenia wystąpiło. Dane te pochodzą z duńskiego rejestru zatrzymań krążenia (*Danish Cardiac Arrest Register*). Większość osób (58,2%) otrzymywało jeden lek z grupy SSRI. Używając analizy *case-time-control* badacze stwierdzili, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych

zwiększa ryzyko wystąpienia zatrzymania krążenia. Iloraz szans dla leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny wyniósł 1,21; 95% CI 1,00 1,47, dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – 1,69, 1,14 2,50. To zwiększone ryzyko jest głównie przypisane *citalopramowi* (1,29; 1,02, 1,63) i *nortryptylinie* (5,14; 2,17, 12,2). Nie stwierdzono podobnej zależności dla inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, ani dla leków przeciwdepresyjnych serotoninoergicznych.

Chociaż zwiększone ryzyko kardiotoxyczności jest zjawiskiem znanym dla tej grupy leków, konieczne są dalsze badania służące ocenie ryzyka chorób układu krążenia dla poszczególnych leków.

Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Andersson C, Fosbol EL, Larsen JK, Lippert FK, Nielsen SL, Gerds T, Andersen PK, Kanters JK, Poulsen HE, Pehrson S, Kober L, Torp-Pedersen C. Antidepressant Use and Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Case-Time-Control Study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 10 May 2012. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.368>
Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.

Australiska Agencja ds. Leków (TGA) ciągle otrzymuje zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla zolpidemu

Australiska Agencja ds. Leków (Therapeutics Goods Administration) stale otrzymuje zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla *zolpidemu*. Są to działania potencjalnie niebezpieczne, takie jak złożone zaburzenia snu, amnezja, halucynacje.

TGA zaalarmowała lekarzy w odniesieniu do zgłaszanych działań niepożądanych – w tym szeroko pojętych zaburzeń snu – po stosowaniu *zolpidemu*. Media w Australii nagłośniły od początku 2007 roku działania niepożądane takie jak amnezja, halucynacje, zaburzenia snu (*parasomnias*) oraz myśli samobójcze związane ze stosowaniem *zolpidemu*. Dodano także ostrzeżenie w czarnej ramce do informacji o leku. Pomimo podjętych działań TGA w dalszym ciągu otrzymuje raporty o działaniach niepożądanych dla *zolpidemu* i liczba tych raportów jest duża.

TGA zwraca uwagę, że stosowanie *zolpidemu* może niejako odślaniać istniejącą wcześniej depresję i myśli samobójcze. W ulotce informacyjnej znajdują się ostrzeżenia dotyczące właśnie depresji, psychozy i schizofrenii. Ponad połowa zgonów pacjentów

przyjmujących zolpidem zdarzyła się, gdy lek skojarzono z alkoholem (co jest przeciwwskazane), albo równocześnie podawano leki przeciwdepresyjne lub neuroleptyki, co zapewne oznacza, że pacjenci ci mieli zaburzenia psychiczne.

Pacjentom należy przypomnieć o ryzyku związanym ze stosowaniem leków nasennych. Lekarze i inni fachowi pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszystkie przypadki działań niepożądanych.

TGA Therapeutic Goods Administration. Zolpidem: continued reporting of abnormal sleep-related events and amnesia. *Australian Prescriber* 35: 99, N0 3, 1 June 2012 <http://www.tga.gov.au>

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.

Dabigatran i warfaryna – oznaczone jako leki najwyższego ryzyka w 2011 roku

Leki przeciwzakrzepowe takie jak *dabigatran* (Pradaxa) i *warfaryna* (Coumadin) oznaczone jako najczęściej wymieniane w raportach o działaniach niepożądanych zgłaszanych do FDA w 2011 roku. Wskazuje to, że leczenie przeciwzakrzepowe znajduje się wśród jednej z najbardziej ryzykownych terapii (wśród wszystkich leków). To zdanie znalazło się w raporcie opublikowanym przez Instytut Bezpiecznej Terapii (Institute for Safe Medication Practice).

Zgodnie z przytoczonym raportem, po *dabigatranie* zgłoszono 3781 objawów niepożądanych, w tym 542 zgony. Lek ten był częściej wymieniany niż inne leki regularnie kontrolowane z powodu profilu bezpieczeństwa, w zgłoszeniach opisujących krwawienie, ostrą niewydolność nerek oraz udar. *Dabigatran* był także lekiem podejrzewany o spowodowanie niewydolności wątroby u 15 osób.

Warfaryna była zwykle na „pierwszym miejscu” jeśli chodzi o liczbę zgłoszeń zgromadzonych przez FDA, niezależnie od tego, że to znany lek, z dobrze opisanym profilem bezpieczeństwa. W 2011 do FDA nadeszło 1106 objawów niepożądanych, w tym 72 zgony.

Wyniki te oznaczają, że stosowanie leków przeciwzakrzepowych w trudnej populacji powoduje tysiące ciężkich powikłań, także zgonów. Konieczne staje się przyjęcie nowych rozwiązań na rzecz bezpiecznego stosowania leków z tej grupy.

Czy FDA ostrzegało wystarczająco ?

W raporcie wymieniono 5 ciężkich działań niepożądanych i określono, dla jakich leków je zgłaszano.

Infliksimab znalazł się na liście leków, które powodują uszkodzenie wątroby.

Lamotrygina – ciężkie reakcje skórne, *kwetiapina* – myśli samobójcze, myśli o samouszkodzeniu, *li-raglutyd* – zapalenie trzustki, *simwastatyna* - rabdomioliza. Wiele z tych leków ma dodane ostrzeżenie na opakowaniu. Co oznacza, że dodanie takiego ostrzeżenia to dopiero początek procesu, który ma prowadzić do zmniejszenia ryzyka stosowania danego leku.

Institute for Safe Medication Practices. Anticoagulants the Leading Reported Drug Risk in 2011. <http://ismp.org/quarterwatch/pdfs>

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.

Europejska Agencja Leków rekomenduje ograniczenia stosowania trimetazydyny

Europejska Agencja Leków rekomenduje ograniczenie stosowania *trimetazydyny* do leku wspomagającego w drugim rzucie leczenia choroby niedokrwiennej serca.

Komitet naukowy CHMP zaleca usunięcie wszystkich innych wskazań do stosowania dla leków zawierających *trimetazydynę*, po tym jak ocenił dane wskazujące, że korzyści są niewystarczające, aby przeważać ryzyko terapii. Przegląd danych został zainicjowany przez Francję, głównie z powodu niewystarczającej skuteczności leku, ale także w związku z raportami o zaburzeniach ruchowych u pacjentów przyjmujących *trimetazydynę*.

Europejska Agencja Leków zaleca, aby lekarze nie przepisywali leku na szumy uszne, zawroty głowy lub zaburzenia widzenia. Pacjenci przyjmujący *trimetazydynę* w takich wskazaniach powinni omówić jego dalsze przyjmowanie przy najbliższej wizycie. Lekarzom zalecono, aby nie przepisywać leku pacjentom z zaburzeniami ruchowymi, w tym z chorobą Parkinsona, zespołem niespokojnych nóg, poważnym uszkodzeniem funkcji nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów w starszym wieku, z niewydolnością nerek umiarkowanego stopnia.

EMA. European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines. <http://www.ema.europa.eu>

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.

Ondansetron – zmiana w drukach wynikająca z danych na temat wydłużania odstępu QT

Firma GlaxoSmithKline zapowiedziała zmiany w

drukach informacyjnych dla *ondansetronu* (Zofran) jako wynik oceny danych na temat zależnego od dawki wydłużenia odstępu QT.

Wstępne wyniki badania dotyczącego bezpieczeństwa zaleconego przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) we wrześniu 2011, wskazują, że podawanie *ondansetronu* dożylnie w pojedynczej dawce 32 mg jest związane z wydłużeniem odstępu QT, co może predysponować pacjentów do groźnych zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. FDA przekazała informacje o zagrożeniu lekarzom, oceniać będzie końcowe wyniki badania, jak tylko będą one dostępne.

Zaktualizowana informacja o leku dla Zofranu nie zawiera już pojedynczej dawki 32 mg dożylnie. Maksymalna pojedyncza dawka dożylna to 16 mg. Przy nudnościach i wymiotach wywołanych chemioterapią można stosować *ondansetron* w dawce 0,15 mg/kg masy ciała co 4 godziny, u dorosłych i u dzieci. Zmiany nie dotyczą doustnej postaci leku, jak również niższej zalecanej dawki dożylnej stosowanej w zapobieganiu nudnościom i wymiotom pooperacyjnym.

FDA. FDA Communication: New information regarding QT prolongation with ondansetron (Zofran). www.fda.gov

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.

Immunoterapia antyalergiczna – reakcje układowe – 12 przypadków

Spośród 2319 pacjentów odczulanych przy pomocy różnych preparatów, u 12 wystąpiła reakcja układowa na podany w bardzo niewielkiej dawce alergen.

Wśród 6 kobiet i 6 mężczyzn w wieku od 7 do 40 lat, u których stwierdzono alergiczny nieżyt nosa, u 6 zdiagnozowano także astmę oskrzelową. Pacjentom tym podawano immunoterapię, co tydzień wstrzykując alergen / szczepionki z alergenem. Pacjenci doświadczyli reakcji układowych w 30 minut po podaniu alergenu. Siedmiu pacjentów przyjęło rozcieńczenia od 1:9000 do 1:3000, pięciu od – 1:3000 do 1:1000. Objawy były następujące – skurcz oskrzeli (10), pokrzywka (8), niedociśnienie (1), nudności i wymioty (1). U siedmiu z nich wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

Zgłaszane przypadki są zgodne z dotychczas dostępną wiedzą na ten temat, gdzie reakcje anafilaktyczne stanowią najczęściej występujące powikłanie immunoterapii.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, No 1406 z 16 czerwca 2012 r.