

BIULETYN LEKÓW 2007, NR 2

Szanowni Państwo!

Oddajemy drugi numer Biuletynu Leków z garścią informacji o niepożądanych działaniach leków. Dane pochodzą z zagranicy, ale dotyczą produktów dostępnych w Polsce.

Część problemów opisanych poniżej dyskutowana była i omawiana będzie nadal na forum międzynarodowym, m.in. na posiedzeniach Pharmacovigilance Working Party w EMEA, w których bierze czynny udział również przedstawiciel naszego Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych.

Chcielibyśmy zasygnalizować, że mimo wejścia w życie 01 maja br. znowelizowanej ustawy Prawo farmaceutyczne nie wszystkie problemy związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii zostały rozwiązane. Przygotowywane są nowe przepisy, w tym nowelizacja Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. O niektórych kwestiach wymagających zmian piszemy we wstępnym tekście o współpracy między podległymi Ministerstwu Zdrowia instytucjami.

Wybraliśmy też kilka notek nie dotyczących bezpośrednio niepożądanych działań leków- stosowania ich poza wskazaniami, przedawkowaniu, błędach wynikających z braku przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarza czy wskazówek zawartych w ulotce przyłkowej. Nie znamy skali tego problemu w naszym kraju, ale należy przypuszczać, że tak jak w innych krajach będzie to problem o coraz większym znaczeniu, zwłaszcza wobec coraz szerszej dostępności do leków.

Współpraca między instytucjami: Państwowym Zakładem Higieny, Narodowym Instytutem Leków, Głównym Inspektoratem Farmaceutycznym i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w zakresie prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Agata Maciejczyk

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Jak wykazuje doświadczenie ostatnich lat, współpraca między instytucjami biorącymi udział w nadzorze nad bezpieczeństwem leczenia wymaga udoskonalenia. Braki legislacyjne w tym względzie widoczne były od dawna. Od momentu wejścia w życie rozporządzeń [1,2] sygnalizowano gdzie w zapisach prawnych są błędy, rozbieżności czy „słabe punkty”.

„Sprawa Corhydronu” stała się jedną z przyczyn podjęcia prac nad wprowadzeniem do ustawy Prawo farmaceutyczne [3] i odpowiednich rozporządzeń wykonawczych

nowych zapisów formalizujących i precyzujących zasady współpracy między jednostkami podległymi Ministerstwu Zdrowia takimi jak Urząd Rejestracji (UR), Państwowy Zakład Higieny (PZH) i Narodowy Instytut Leków (NIL). Pewnym usprawiedliwieniem opóźnienia działań w tym zakresie może być fakt, że Biuro Rejestracji było częścią Instytutu Leków, a w chwili tworzenia Urzędu Rejestracji istniała koncepcja połączenia Instytutu Leków, Państwowego Zakładu Higieny i Instytutu Żywności i Żywienia. Przy takim założeniu ustalanie rozporządzeniem ram współpracy wewnątrz jednej instytucji

nie miałoby racji bytu. Od planów łączenia instytutów odstąpiono i kwestia braków prawnych stanowi trudność.

Wydaje się, że podległość PZH, NIL, GIF i URPL pod to samo ministerstwo powinno sprzyjać ustaleniu ram harmonijnej współpracy. Nie trzeba chyba uzasadniać konieczności sprawnej wymiany informacji, prowadzenia rozmów i konsultacji przed podejmowaniem decyzji, spójnych planów na przyszłość w obszarach wymagających współdziałania. Brak legislacyjne dotyczą wielu dziedzin i jest szereg spraw wymagających uporządkowania.

Dobrym przykładem obszaru, który czeka na zmiany są tzw. produkty z pogranicza. Produkty z tą samą substancją bywają w Polsce zaliczane do różnych kategorii - czyli produktów leczniczych i suplementów diety. Podlegają wówczas innym przepisom. Jest to temat zasługujący na odrębne omówienie i sygnalizujemy go tylko na marginesie. Trudno jednak przejść do porządku dziennego nad sytuacją, gdy dwa produkty z tą samą substancją czynną, w tej samej dawce i postaci farmaceutycznej w różny sposób, na różnych warunkach i podlegając odmiennym wymaganiom dokumentacyjnym znajdują się na rynku.

Kontrola różnych kategorii produktów odbywa się na innych zasadach. Jest tu miejsce na współpracę Urzędu Rejestracji i Głównego Inspektora Sanitarnego. Nie ma obecnie uregulowań dotyczących zgłaszania i analizy niepożądanych działań towarzyszących stosowaniu suplementów diety. Nie jest do tego uprawniony Urząd Rejestracji. Obecnie obowiązujące przepisy regulują dostępność suplementów diety, które mogą być zaliczone do grupy produktów leczniczych w oparciu o dotychczasowe rozstrzygnięcia do końca 2009 roku. Do tego czasu substancje te powinny być zarejestrowane jako produkty lecznicze.

W sposób najmniej skomplikowany, ale również nie znajdujący odzwierciedlenia w przepisach wygląda współpraca UR, a w szczególności Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych z NIL. Chodzi w tym przypadku o tzw. reklamacje kliniczne (choć samo to pojęcie zostało wykreślone z przepisów). Mamy tu na myśli sytuację, gdy choremu podano lek, wywołał

on działania niepożądane i lekarz sprawujący opiekę nad pacjentem nie jest pewien czy reakcje, które wystąpiły są wynikiem osobniczej reakcji pacjenta czy też ich przyczyną jest zła jakość leku. Wówczas próbka leku z serii podanej pacjentowi, w pozyskaniu której pośredniczy GIF może zostać zbadana w NIL. Poznanie wyników analizy upoważnia do jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy mieliśmy do czynienia z niepożądanym działaniem leku czy z jego złą jakością. Sytuacja wydaje się prosta, ale ciągle budzi wątpliwości. Nie wszyscy lekarze znają taką procedurę. Nie wszystkie jednostki służby zdrowia wiedzą, że takie badanie prowadzone jest na koszt Ministerstwa Zdrowia, a nie szpitala czy przychodni zwracającej się z prośbą o wykonanie analizy. (Wyjątkiem jest obciążenie kosztami firmy farmaceutycznej w przypadku, gdy wynik analizy wskazuje na złą jakość leku). Niejednokrotnie informujemy, że próbki leku należy przesłać do NIL, że tamtejsze Biuro Organizacji Badań Kontrolnych i Naukowych może odpowiedzieć na pytanie, jaka ilość leku konieczna jest do przeprowadzenia badania. Nie wszyscy uświadamiają sobie, że badaniu powinna podlegać próbka ze szpitala czy przychodni, a nie próbka archiwalna przechowywana przez producenta. Tu problemy z pobieraniem próbki mogą pojawić się w przypadku leków podanych pozajelitowo, kiedy zawartość fiołki czy ampułki została wykorzystana. O tym, że lek jest wadliwy mógł zdecydować np. transport leku w niewłaściwych warunkach. Wówczas badanie leku z próbki archiwalnej nie wykaże nieprawidłowości. Dostyc często zdarza się tak, że lekarz nie chce zwrócić się o przeba-

danie leku, ale też nie chce stosować już leku z tej serii, która spowodowała niepożądane działanie. Wówczas kierownik apteki wycofuje lek tej serii z oddziału. Problem nie jest istotny pod warunkiem, że leku tej serii nie zakupiono w dużej ilości i nie jest on drogi. Wówczas przechodzi się nad tym faktem do porządku dziennego, chociaż trudno w takim działaniu doszukać się logiki. Z drugiej strony, gdy rozpatrujemy pojedynczy przypadek niepożądanego działania leku, prawie zawsze ocenie towarzyszy pewna doza niepewności i nikt nie powie, że jest w stu procentach pewny przyczyny powikłania. Jeżeli spojrzymy z takiej perspektywy zachowanie lekarza łątwiej usprawiedliwić czy zrozumieć.

Gdy do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych UR przychodzi opis przypadku, w którym zawarta jest informacja, że próbka leku została przekazana do badania, to zwracamy się do Narodowego Instytut Leków z pytaniem, jaki był wynik analizy.

Otrzymujemy także z GIF informacje o wstrzymaniu serii różnych leków i na szczęście często przychodzi po nich informacja o przywróceniu tej serii do obrotu, ponieważ badanie przeprowadzone w NIL wykazało zgodność leku z zatwierdzoną normą analityczną. Badań tych przeprowadza się niewiele, nie dlatego że nie ma wątpliwości, tylko dlatego że środki finansowe na ich prowadzenie są ograniczone. Wolelibyśmy by badań tych było jak najwięcej, ponieważ zawęziłoby to obszar niepewności i ułatwiło ocenę przy czynowo-skutkową takich przypadków. Wydaje się także, iż narasta problem leków podrabianych i wówczas tylko przeprowadzanie

badania pozwala na ich eliminację. Z drugiej strony ciągle zgłoszeniu podlegają przypadki, w których z dużym prawdopodobieństwem można bez badania orzec, że produkt leczniczy podejrzany o wywołanie niekorzystnych reakcji jest dobry jakościowo, tylko powoduje np. reakcję nadwrażliwości- jak w przypadku środków kontrastowych, antybiotyków z grupy penicylin czy cefalosporyn, czy też winę za nieprawidłową reakcję leku ponosi personel medyczny. Za przykład może posłużyć brak działania środków miejscowo znieczulających, gdy można mieć zastrzeżenia do techniki podania lub zastosowano lek przed ogrzaniem go do odpowiedniej temperatury.

Styk działania UR z GIF – obok reklamacji klinicznych- dotyczy także wycofania produktu leczniczego lub czasowego wstrzymania w obrocie produktu leczniczego (tzw. „zawieszenia”- ang „suspension of a marketing authorisation”).

Reklamacje kliniczne dotyczą poszczególnych serii leku i polegają na sprawdzeniu jakości tych serii, więc są przede wszystkim domeną GIF, który odpowiada za jakość produktów leczniczych.

Wycofanie czy wstrzymanie w obrocie produktu leczniczego, czyli wszystkich jego serii dotyczy oceny samego produktu, zwykle wobec poznania nowych faktów, zmieniających stosunek spodziewanych korzyści ze stosowania leku do możliwych do przewidzenia zagrożeń wynikających z jego podania. Ocena wartości leku, zasadności jego stosowania i podejmowanie decyzji o jego wycofaniu lub wstrzymaniu w obrocie leży w gestii Prezesa Urzędu, a nie GIF. Sama techniczna strona wycofania lub wstrzymania leku odbywać się ma w ramach współpracy między UR i GIF.

Jak wiadomo sprawę cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu reguluje art. 33 ustawy Prawo farmaceutyczne [3]. Artykuł 33 mówi, że minister cofa pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w razie stwierdzenia niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego zagrażającego zdrowiu lub życiu. Sam zapis jest mało precyzyjny i stosowany „na wprost” mógłby spowodować wycofanie wielu leków, których nikt nie zamierza wycofywać. Profil bezpieczeństwa leku odnosi się do leczonej populacji, a nie do pojedynczego pacjenta, chociaż z punktu widzenia jednostki wydaje się to bezduszne. Gdy ktoś doświadczy ciężkich działań niepożądanych, dozna cierpienia, trwałego uszczerbku na zdrowiu czy umrze w wyniku działania leku, to trudno bliskim szukać pocieszenia w fakcie, że podobne przypadki dotyczą niewielkiego odsetka populacji leczonej.

Art. 33 mówi także o wycofaniu leku z powodu stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego. Wiadomo, że dla leków stosowanych w różnych sytuacjach klinicznych godzimy się na różne ryzyko. Wyważenie argumentów za i przeciw stosowaniu danego produktu może być bardzo trudne i choć po części jest oceną skazaną na subiektywizm.

Punkt 5 art. 33 wspomina o możliwości wycofania leku z powodu nie zgłoszenia Prezesowi Urzędu nowych informacji objętych dokumentacją, o której mowa w art. 10, czyli chodzi tutaj o wniosek rejestracyjny, a tym samym szeroko rozumianą informację o leku.

Do art. 33 dodaje się zapis o wymianie informacji na temat wycofania leku, czyli o powiadomieniu

o tym fakcie GIF i instytucji unijnych (O cofnięciu pozwolenia minister właściwy do spraw zdrowia powiadamia Komisję Europejską, Głównego Inspektora Farmaceutycznego, a w przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego także Głównego Lekarza Weterynarii”).

Art. 33 ma zostać zmodyfikowany. Zapis o stwierdzeniu ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego zostanie zawężony do sytuacji stosowania produktu leczniczego zgodnie z ChPL. Dodany zostanie także zapis o możliwości cofnięcia pozwolenia w przypadku nie wywiązywania się podmiotu odpowiedzialnego z obowiązku zgłaszania niepożądanego działania leku zarówno jako opisów pojedynczych przypadków jak i opracowań zbiorczych (PSUR).

Do prawa farmaceutycznego dodano przy okazji już zatwierdzonej nowelizacji zapisy pozwalające na wstrzymanie leku w obrocie do wyjaśnienia. Tego typu rozwiązanie funkcjonuje od dawna w innych krajach. W przypadku wykrycia nowego ndl niejednokrotnie potrzeba czasu na przeprowadzenie analizy danych czy wykonanie dodatkowych badań. W ich wyniku można zadecydować o wycofaniu leku, ale może też okazać się, że był to „fałszywy alarm”.

Wówczas wstrzymanie w obrocie do wyjaśnienia jest lepszym rozwiązaniem niż skreślenie leku z lekospisu, a potem przywrócenie go do stosowania. W ustawie Prawo farmaceutyczne znalazł się art. 121a na ten temat. Jego zawartość ma zostać sformułowana nieco inaczej, z położeniem nacisku na wymianę informacji między instytucjami.

Od 2003 roku sygnalizujemy sprawę monitorowania odczynów poszczepiennych i konieczności

uporządkowania procedur z tym związanych. Obecnie dane o odczynach poszczepiennych z Polski gromadzone są i analizowane w PZH. UR dysponuje natomiast okresowymi raportami o bezpieczeństwie stosowania szczepionek. Żadna z instytucji nie ma tym samym wszystkich danych.

By sformalizować wymianę informacji zaproponowaliśmy ściślejszą współpracę z PZH. Ma powstać standardowa procedura postępowania precyzyjną sposób działania. Zaproponowany został także odpowiedni zapis w nowelizowanym Rozporządzeniu [1]. Planuje się dodanie następującego zapisu: „Główny Inspektor Sanitarny lub wskazana przez niego jednostka organizacyjna prowadząca zbiorczy wykaz zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 r. (Dz.U. z dn. 31.12.2002 ze zm.), przekazuje Prezesowi Urzędu kopię zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych. Jednostka, o której mowa przekazuje także wyniki badań jakości szczepionek, o ile wystąpienie niepożądanego odczynu poszczepiennego mogło być wywołane złą jakością szczepionki”. Mamy nadzieję, że stosowne zmiany w prawie zaczną obowiązywać jeszcze w tym roku.

Prezes Urzędu zwrócił się także z pismem do GIS o równoległe przekazywanie danych o odczynach poszczepiennych do PZH i UR, by skrócić czas wymiany informacji. PZH zobowiązało się do przesyłania danych o powikłaniach poszczepiennych po wykonaniu oceny przyczynowo-skutkowej przypadków. Możliwość korzystania z wiedzy specjalistów w tej dziedzinie stanowi cenną pomoc dla Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów

Lecznicych. Mamy nadzieję, że działania te znajdą odzwierciedlenie w przepisach. Na razie pozostaje w mocy Rozporządzenie z 23 grudnia 2002 roku w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych. Należy wierzyć, że czynione kroki mające na celu zacieśnienie współpracy i nowelizacja prawa przyczynią się choć w pewnym stopniu do poprawy jakości systemu monitorowania bezpieczeństwa terapii w naszym kraju.

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2002 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych
3. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne

INFORMACJE RÓŻNE

Ciężkie, zagrażające życiu działania niepożądane związane z stosowaniem Trasylołu

Firma Bayer powiadomiła fachowych pracowników ochrony zdrowia w Kanadzie o zagrażających życiu reakcjach nadwrażliwości występujących zarówno po podaniu dawki testowej Trasylołu, jak i w czasie późniejszego leczenia preparatem. Negatywny wynik testu nadwrażliwości (brak reakcji po dawce testowej) w żadnym razie nie wyklucza wystąpienia zagrażających życiu reakcji alergicznych po podaniu kolejnych dawek. Firma Bayer podkreśla, że nie należy podawać Trasylołu pacjentom leczonym tym preparatem lub innymi zawierającymi aprotyninę w poprzedzających 12 miesiącach.

W okresie między 1985 r. i marcem 2006 r. firma Bayer otrzymała 291 raportów dotyczących reakcji nadwrażliwości związanych z stosowaniem Trasylołu, przy czym w 52 przypadkach wystąpił zgon.

Ponadto firma Bayer ostrzega, że stosowanie preparatu Trasyloł może

powodować zaburzenie czynności nerek i związaną z tym konieczność dializ w okresie pooperacyjnym. Ryzyko zaburzeń czynności nerek jest większe u pacjentów, u których zaburzenia te występowały wcześniej i leczonych lekami zaburzającymi czynność nerek w okresie okołoperacyjnym.

Firma Bayer podkreśla, że trasyloł jest wskazany wyłącznie u pacjentów z zwiększonym ryzykiem utraty krwi i przetaczania krwi poddawanych pomostowaniu sercowo-płucnemu w czasie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych.

W Polsce zarejestrowane jest inne wskazanie; „...profilaktycznie w celu zmniejszenia okołoperacyjnej utraty krwi u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego”.

Na podstawie *Reactions* z 7/14 kwietnia 2007, No. 1146/1147

W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty zawierające aprotyninę: Trasyloł i Traskolan.

Preparaty kontrastowe zawierające gadolin i ryzyko nerkopochodnego zwłóknienia układowego

A amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (US FDA) zobowiązała producentów preparatów kontrastowych zawierających gadolin do umieszczenia w drukach informacyjnych ważnej informacji („black box”) związanej z ryzykiem wystąpienia nerkopochodnego zwłóknienia układowego (*nephrogenic systemic fibrosis* - NSF) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min./1,73m²).

Podobne ryzyko wystąpienia NSF stwierdzono u pacjentów po przeszczepie wątroby w okresie pooperacyjnym lub z przewlekłymi chorobami wątroby z współistniejącą niewydolnością nerek niezależnie od jej nasilenia.

NSF charakteryzuje się uogólnionym, postępującym zwłóknieniem skóry i tkanki łącznej, które powoduje jej zgrubienie i zmniejszenie ruchomości stawów. Zwłóknienie może dotyczyć także przepony, miednicy małej, mięśni uda i naczyń płuc. Powikłania związane z NSF mogą być przyczyną zgonu.

O pierwszych 25 przypadkach NSF i nerkopochodnej włóknieniowej dermatopatii (nephrogenic fibrosing dermopathy-NFD) związanej z stosowaniem środków kontrastowych zawierających gadolin, które wystąpiły w drugim półroczu 2006 r. raportowała Duńska Agencja Leków.

W grudniu 2006 r. FDA poinformowało, że otrzymało 90 raportów dotyczących wystąpienia NSF lub NFD u pacjentów z umiarkowaną do schyłkowej niewydolnością nerek, u których w badaniu rezonansem magnetycznym użyto preparatów kontrastowych zawierających gadolin.

Ryzyko NSF zwiększa się wraz z nasileniem niewydolności nerek i po podaniu dawek większych niż zalecane. Wymienionych działań niepożądanych nie raportowano u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Na podstawie Scrip z 30 maja – 1 czerwca 2007 No 3263/64

Produkty lecznicze zawierające gadolin zarejestrowane w Polsce:

Magnevist (Dimeglumini gadopen-tetas), Gadovist 1,0 (Gadobutrolum), Primovist (Dinatrii gadoxetas,

MultiHance (Dimeglumini gadobenas), ProHance (Gadoteridolum), Omniscan (Gadodiamidum)

Prawastatyna – zwiększone ryzyko choroby nowotworowej u osób starszych

Wyniki greckich badań* wskazują, że stosowanie prawastatyny może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem choroby nowotworowej.

Wnioski takie wynikają z metaanalizy 12 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano terapię prawastatyną w odniesieniu do placebo lub zwykłego postępowania. Łączna populacja objęta tymi badaniami to 49 902 osoby. Wyniki badań były publikowane od 1993 do 2004 roku i opisywały ilość przypadków nowotworów w populacji badanej.

Wspólna wartość ryzyka względnego wystąpienia choroby nowotworowej u osób przyjmujących prawastatynę zasadniczo nie różniła się od populacji nie przyjmującej leku. Stosunek ryzyka wyniósł 1,06 (w 95% przedziale ufności, wartości od 0,99-1,13 i od 0,97 do 1,14 w zależności od rodzaju analizy czynnikowej). Jednak w innego rodzaju analizie statystycznej – analizie określonej w angielskim meta-regression analysis wyniki wskazują, że zaawansowany wiek znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej u osób przyjmujących prawastatynę. Wyniki greckich badaczy zostały skrytykowane w artykule redakcyjnym jako niezbyt pewne, pomimo małej wartości prawdopodobieństwa p. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy przyjmowaniem prawastatyny a chorobą nowotworową pozostaje niepewny, a zaprezentowane przez

greckich badaczy wyniki nie są wystarczające, aby zmieniać praktykę kliniczną – stwierdził autor Prof. James M Brophy.

Opracowano na podstawie: Reactions, No 1148 z 21 kwietnia 2007 r.

* - *Bonovas S, et al. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis. CMAJ: Canadian Medical Association Journal 176: 649-654, No 5, 27.02.2007*

- *Brophy JM. Pravastatin and cancer: an unproven association. CMAJ: CMAJ: Canadian Medical Association Journal 176: 646-647, No 5, 27.02.2007*

W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty zawierające prawastatynę: *Apo-Prava, Costa, Lipostat, Polstatin, Pralip, Pravachol, Pravastatin, Pravastatine TEVA*

Linezolid – zwiększone ryzyko zgonu

Amerykańska FDA wydała komunikat, że stosowanie linezolidu u chorych w ciężkim stanie z zakażeniami krwi, których przyczyną mogłyby być cewniki dożylnie, może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Ostrzeżenie wynika z analizy nowych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano linezolid z oksacyliną, wankomycyną i dikloksacyliną. Chorych w wieku powyżej 13 lat przypisywano do grup leczonych w następujący sposób:

- dożylnie lub doustnie linezolidem w dawce 600 mg co 12 godzin, co 12 godzin – liczba

leczonych 363

- dożylnie wankomycyną, w dawce 1 g co 12 h.

Leczenie trwało od 7 do 28 dni.

U osób leczonych wankomycyną dopuszczalna była zmiana leku na dikloksacylinę lub oksacylinę, jeśli drobnoustroj wywołujący zakażenie był metycylino-oporny.

W badaniu stwierdzono większą liczbę zgonów w okresie do 84 dni po podaniu pierwszej dawki linezolidu – 21,5% chorych – w porównaniu do 16% chorych, leczonych lekami porównawczymi. Co ciekawe, u chorych zakażonych bakteriami Gram-dodatnimi śmiertelność nie zwiększyła się, w związku z leczeniem przeciwbakteryjnym, natomiast była znacząco wyższa u osób zakażonych wyłącznie bakteriami Gram-ujemnymi, z mieszanymi zakażeniami [Gram (+) i Gram (-)] lub które w ogóle nie były zakażone, kiedy zostały włączone do badania.

FDA przypomina lekarzom, że linezolid nie jest wskazany do leczenia zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewników naczyniowych, zakażeń w miejscu wkłucia cewnika oraz zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. FDA w sposób ciągły będzie analizować wszelkie dostępne dane i przekazać istotne informacje, o ile się pojawią, fachowym pracownikom opieki zdrowotnej.

Na podstawie: Reactions, No 1144 z 24 marca 2007 r.; <http://www.fda.gov>

W Polsce linezolid jest zarejestrowany pod nazwą *Zyvoxid*.

Zawieszono stosowanie nimesulidu w Irlandii

Irlandzka agencja kontroli leków podjęła decyzję o zawieszeniu w obrocie doustnych preparatów, zawierających nimesulid.

Powodem decyzji była analiza 6 przypadków przeszczepów wątroby u pacjentów, którzy stosowali nimesulid, uzyskana z narodowego ośrodka transplantacyjnego w szpitalu St. Vincent University Hospital. Po uzyskaniu tej informacji irlandzki organ kontroli leków przeanalizował 53 przypadki powikłań, dotyczących wątroby, które napłynęły do ośrodka monitorowania niepożądanych działań leków od 1995 r., czyli od daty wprowadzenia nimesulidu do obrotu w Irlandii. Spośród tych zgłoszeń 9 opisywało niewydolność wątroby, a 6 spośród tych przypadków to te, opisane przez narodowy ośrodek transplantacyjny. Trzy przypadki zakończyły się zgonem, a agencja irlandzka informuje, że uzyskała informację o jeszcze jednym zgonie z powodu powikłań wątrobowych.

Agencja irlandzka zaleciła pacjentom, aby niezwłocznie przerwali terapię nimesulidem oraz aby zgłosili się do lekarza po poradę. Dodatkowo zalecono, aby wszystkie nie zużyte opakowania leku, zawierające nimesulid zwrócić do aptek.

Firma farmaceutyczna, która jest jednym z wytwórców preparatów zawierających nimesulid – Helsinn Healthcare SA odpowiedziała, że lek ma nadal korzystny profil bezpieczeństwa. Firma podkreśla, że niedawne badanie, przeprowadzone przez włoskich badaczy wskazuje, że ryzyko uszkodzenia wątroby związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest określone jako bar-

dzo niewielkie. Dodatkowo nie wykazano różnic w tej kwestii pomiędzy stosowaniem nimesulidu i innych leków z tej samej grupy.

Bezpieczeństwo stosowania nimesulidu było oceniane przez Europejską Agencję Leków EMEA w 2003 roku. Uznano wówczas, że lek nadal posiada pozytywny stosunek korzyści do ryzyka po warunkiem, że jest stosowany zgodnie z zaleceniami, zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Informacje zawarte w ChPL zmodyfikowano w zakresie wskazań i dawkowania.

Na podstawie: Reactions, nr 1153 z dn. 26 maja 2007 r., Scrip nr 3263/64 z dn. 30 maja/1 czerwca 2007 r.

W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty, zawierające nimesulid w postaci doustnej:

Aulin, tabletki 100 mg, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, Minesulin, tabletki 100 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, Moxenil, tabletki 100 mg, Nimesil, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/ 2g, Mesulid, tabletki 100 mg, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, Coxtral, tabletki 100 mg

Preparaty zawierające pergolid wycofane z rynku

Producenci leków, zawierających pergolid podjęli decyzje o wycofaniu z obrotu w Stanach Zjednoczonych preparatów zawierających pergolid z powodu ryzyka powodowania włóknienia zastawek serca.

Po raz pierwszy przypuszczalny związek pomiędzy stosowaniem

pergolidu a zaburzeniami ze strony zastawek serca opisano w 2002 roku. W 2006 roku do informacji o leku na rynku amerykańskim zostało dodane specjalne ostrzeżenie, zamieszczone w czarnej ramce. Zawarto tam informacje o możliwości wystąpienia ciężkich powikłań z powodu choroby zastawek serca. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują, że ryzyko cofania się krwi z powodu nieprawidłowego funkcjonowania zastawek serca związane ze stosowaniem pergolidu jest podwyższone u pacjentów z chorobą Parkinsona, w porównaniu do takich pacjentów, którzy przyjmowali inne leki przeciwparkinsonowe z grupy agonistów dopaminy lub nie stosowali terapii agonistami dopaminy. Wycofanie leku przez firmy farmaceutyczne zostało tak zaplanowane, aby zapewnić odpowiedni czas, wymagany na zamianę terapii u pacjentów, przyjmujących pergolid. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA na prośbę firm farmaceutycznych rozważa, czy celowe jest pozostawienie leków, zawierających pergolid dla niewielkiej grupy pacjentów, którzy dotychczas przyjmowali ten lek i u których próby zamiany terapii nie przyniosły oczekiwanych korzystnych rezultatów. Dodatkowo rozważa się, czy warto zachować lek w obrocie dla pacjentów, u których nie powiodły się próby odstawienia leku.

Producent leków dostępnych w Polsce, firma Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. poinformowała Urząd Rejestracji w dn. 10.04.2007 r., że zgodnie z rekomendacjami FDA, wycofała z rynku produktu lecznicze, zawierające jako substancję czynną pergolid.

Na podstawie: *Reactions*,

nr 1146/1147 z dn. 7 kwietnia/14 kwietnia 2007 r., *WHO Pharmaceuticals Newsletter nr 2/2007*

W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty, zawierające pergolid: Hizest, tabletki 0,05 mg, tabletki 0,25 mg, tabletki 1 mg.

Działania niepożądane po kwetiapienie - dane kanadyjskie

Od 1 grudnia 1997 r. do 31 października 2006 agencja kanadyjska otrzymała 615 raportów o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny.

Dziewięć przypadków dotyczyło zapalenia trzustki, 11 trombocytopenii. Zapalenie trzustki rozwinęło się u pacjentów w wieku 24-71 lat. U jednego chorego rozwinęło się martwicze zapalenie trzustki, u innego ciężkie krwotoczne zapalenie trzustki. U jednego z pacjentów zapalenie trzustki wystąpiło dwukrotnie w czasie leczenia kwetiapiną. W pięciu przypadkach kwetiapina była jedynym lekiem podejrzanym o spowodowanie powikłania, w innych czterech podawano chorym jednocześnie inne produkty lecznicze, ale wykluczono ich związek z zapaleniem trzustki. Jeden z pacjentów jednocześnie spożywał alkohol. Trombocytopenię zdiagnozowano u 11 pacjentów w wieku 28-84 lata. Sześciu z nich leczonych było wyłącznie kwetiapiną. U jednego pacjenta z trombocytopenią po przerwaniu leczenia, a następnie jego ponownego wdrożenia, po 3 miesiącach po reekspozycji na lek, powikłanie znowu się rozwinęło. W pozostałych pięciu przypadkach chorzy przyjmowali jednocześnie inne leki, co do których wiadomo, że mogą wywołać trombocytopenię. Ośrodek kanadyjski stwierdził

konieczność dalszego monitorowania niepożądanych i zachęcał fachowych pracowników opieki zdrowotnej do zgłaszania przypadków zapalenia trzustki i trombocytopenii.

Na podstawie: *Reactions* z 21 kwietnia 2007 r, No 1148,3

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty, zawierające kwetiapinę: Ketrel tabletki powlekane 25 mg, 100 mg, 200 mg i Seroquel tabletki powlekane 25 mg, 100 mg, 200 mg

Uaktualnienie informacji o stosowaniu preparatu Exjade

Firma Novartis rozesała w Stanach Zjednoczonych komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej o zmianach w informacji o leku – preparatu Exjade (deferasirox) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Sekcja „Ostrzeżenia” została poszerzona o informację o niewydolności nerek i cytopenii, włączając trombocytopenię, neutropenię, agranulocytozę, które obserwowano u pacjentów stosujących lek. Niektóre przypadki zakończyły się zejściem śmiertelnym. Spośród zmarłych pacjentów większość leczono z powodu kilku chorób, a przed stosowaniem Exjade występowały zaburzenia hematologiczne.

Do charakterystyki produktu leczniczego wprowadzono zalecenie regularnego monitorowania poziomu kreatyniny u pacjentów w podeszłym wieku, u osób z chorobą nerek w wywiadzie, obciążonych dolegliwościami zwiększającymi ryzyko powikłań lub leczonych produktami upośledzającymi czynność nerek.

Firma Novartis zaleca by prze-rwać leczenie preparatem Exjade u chorych, u których rozwinie się cytopenia z nieznanych przyczyn. Leczenie można wdrożyć ponownie dopiero po wyjaśnieniu powodu powikłania.

Dodatkowa informacja w części opisującej niepożądane działania wprowadza, wykryte w czasie monitorowania spontanicznego, nowe reakcje związane ze stosowaniem leku takie jak cytopenia, niewydolność nerek, choroby tkanki podskórnej i skóry, pokrzywka, zapalenie drobnych naczyń skóry (Leukocytoclastic vasculitis-LCV), reakcje nadwrażliwości, obejmujące obrzęk naczynioru-chowy i wstrząs anafilaktyczny.

Na podstawie: Reactions z 26 maja 2006, 7, No 1153, 2

Preparat Exjade tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej 125 mg, 250 mg, 500 mg uzyskały dopuszczenie do obrotu w Polsce, wydane przez Komisję Europejską.

Delirium i tachykardia- częste objawy po przedawkowaniu olanzapiny

Częstymi objawami przedawkowania olanzapiny są delirium i depresja ośrodkowego układu nerwowego wymagająca hospitalizacji,

W prowadzonym w Australii prospektywnym badaniu oceniano stan takich pacjentów, biorąc pod uwagę objawy kliniczne, powody przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, długość hospitalizacji oraz częstość i ciężkość delirium. Analizie poddano 37 przypadków przedawkowania olanzapiny. Spośród nich - w 7 przypadkach chorzy zażywali tylko olanzapi-

nę. Objawami przedawkowania były: tachykardia (72%), delirium (54%), depresja ośrodkowego układu nerwowego (43%), zwężenie źrenic (39%). Objawy te występowały albo w chwili przyjęcia do szpitala, albo rozwijały się w ciągu 6 godzin.

Nie znaleziono zależności między wielkością przyjętej dawki a depresją, koniecznością leczenia w oddziale intensywnej terapii, zastosowania wspomaganego oddechu lub długością hospitalizacji. Stwierdzono natomiast, że w cięższym stanie byli pacjenci, którzy nie zażywali olanzapiny w celach terapeutycznych. Pacjenci z delirium przebywali w oddziale intensywnej opieki medycznej dłużej (30 godzin vs. 24 godziny) w porównaniu z pacjentami, którzy w wyniku przedawkowania olanzapiny byli tylko senni.

Badacze podkreślali, że wszystkim pacjentów z objawami przedawkowania olanzapiny należy obserwować przez co najmniej 6 godzin.

Na podstawie Reactions z 2 lipca 2007, 4

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające olanzapinę: Olzapin tabletki powlekane 5 mg, 10 mg, Zalasta tabletki 5 mg, 10 mg, Zolafren tabletki powlekane 5 mg, 10 mg, kapsułki 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, Zolaxa tabletki powlekane 5 mg, 7,5 mg, 10 mg

Leczenie depresji w ciąży

Amerykańska Agencja ds Żywności i Leków zwróciła uwagę na problem leczenia depresji u kobiet w ciąży. FDA doradza pacjentkom i ich lekarzom rozważenie i prze-

dyskutowanie zagrożeń i korzyści wynikających ze stosowania leków antydepresyjnych w ciąży. Ważnych informacji dostarczyły dwa badania. Badaniami objęto kobiety stosujące leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, a w kilku przypadkach inne leki antydepresyjne. W pierwszym badaniu uczestniczyły kobiety, które doświadczyły w przeszłości ciężkiej depresji. Z analizy danych wynika, że u kobiet, które przerwały leczenie, pięć razy częściej następował nawrót choroby, w porównaniu z kobietami kontynuującymi leczenie. W drugim badaniu stwierdzono sześciokrotnie więcej przypadków przetrwałego nadciśnienia płucnego u dzieci, których matki stosowały po 20 tygodniu ciąży leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, w porównaniu z dziećmi matek nie zażywających leków antydepresyjnych.

FDA poprosiła o dokonanie zmian w informacji o leku wszystkich leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia nadciśnienia płucnego. Agencja podkreśla, że kobiety w ciąży lub planujące macierzyństwo nie powinny przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, który sprawuje nad nimi opiekę.

Na podstawie: Reactions z 29 lipca 2006, No 1112

Narastanie problemu nadużywania leków w USA

Z ostatnich rządowych danych statystycznych wynika, że liczba przyjęć pacjentów w oddziałach przypadków nagłych, których przyczyną było niewłaściwe stoso-

wanie leków dostępnych zarówno z przepisu lekarza jak i w sprzedaży odłączonej wzrosła z 495 732 w roku 2004 do 598 542 2 2005 (dane z artykułu McCarthy M. Prescription drug abuse up sharply in the USA. Lancet 369:1505-1506, No 9572, 5 maja 2007) o 21%. W ocenie the Center for Drug Abuse Treatment at the US Substance Abuse and Mental Health Service Administration jest to uderzający wzrost.

Wśród przyjętych pacjentów niewłaściwe użycie benzodiazepin zwiększyło się o 19%, leków działających pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy o 33%, opioidów o 24%, metadonu o 29%.

Nadużywanie leków wydawanych w przepisu lekarza wynika z przeświadczenia, że leki dostępne na receptę są bezpieczne. Wzrasta również, szczególnie wśród młodych ludzi akceptacja na stosowanie leków przeciwlękowych, uspokajających i przeciwbólowych. Nadużywaniu leków sprzyja szeroki dostęp do nich i niska cena oraz możliwość ich zakupu przez internet. Z badań wynika, iż na 185 internetowych punktów sprzedaży leków, aż 89% nie wymagało dostarczenia recepty. By zahamować niepokojącą tendencję nadużywania leków, należy przekonywać ludzi, posługując się naukowymi argumentami, że leki mogą być niebezpieczne.

Przypadki uzależnienia od leków dostępnych bez recepty

Przytoczone przykłady uzależnienia od leków dostępnych w sprzedaży odłączonej wskazują, że problem nadużywania leków będzie narastał także w Wielkiej Brytanii. Dwóch brytyjskich lekarzy zeknęło się w ciągu trzech miesię-

cy bieżącego roku z 3 pacjentami uzależnionymi od preparatu zawierającego ibuprofen i fosforan kodeiny. We wszystkich przypadkach produkty były na początku zażywane zgodnie ze wskazaniami, ale u pacjentów rozwijała się tolerancja na kodeinę. Wszyscy trzech pacjenci doświadczali działań niepożądanych spowodowanych przez ibuprofen. W Wielkiej Brytanii nie prowadzono badań uzależnień lekowych od produktów dostępnych w sprzedaży odłączonej. Jednak o skali problemu świadczy chociażby duża liczba witryn internetowych dokumentujących przypadki uzależnień i oferujących wsparcie przy odzwyczajaniu się od leku. Na jednej ze stron internetowych (overcount.org.uk) można znaleźć opinię, że najczęściej występują uzależnienia od paracetamolu i produktów złożonych z paracetamolu z kodeiną i kofeiną. Ponad 4000 ludzi zarejestrowanych na tej stronie internetowej ma z tym problem. Autorzy zwracają uwagę na konieczność bliższego zajęcia się tym problemem.

Na podstawie Reactions z 12 maja 2007, No 1151

Błędy w stosowaniu leków

Leczenie konsekwencji błędnego stosowania leków pociąga za sobą wydatek 3,5 mld dolarów rocznie - w samych szpitalach amerykańskich i dotyczy co najmniej 1,5 mln pacjentów. Obliczenia takie przeprowadził the Institute of Medicine of the National Academies zaleca się opracowanie nowych rodzajów łatwo zrozumiałej informacji, stanowiących źródło obiektywnych danych o leku, do których mógłby sięgnąć pacjent.

Na podstawie: Reactions z 5 sierpnia 2006 r., No 1113, 3

FDA planuje wprowadzenie nowych ostrzeżeń dla wszystkich leków antydepresyjnych

Amerykańska agencja zwróciła się do producentów leków przeciwdepresyjnych o uaktualnienie zapisów ostrzegających o ciężkich działaniach niepożądanych (black box warnings). Nowy zapis dotyczy wzrostu ryzyka myśli i zachowań samobójczych u młodych ludzi tj. osób w wieku 18- 24 lata w ciągu 1-2 pierwszych miesięcy leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. Informacja odnosi się tylko do podanego przedziału wiekowego. Zjawiska nie obserwuje się powyżej 24 roku życia. Zapis ma pojawić się w drukach informacyjnych wszystkich grup leków przeciwdepresyjnych. Jednocześnie podkreśla się, że depresja i inne schorzenia psychiatryczne z natury rzeczy obarczone są zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Zaleca się, żeby osoby obecnie otrzymujące leki przeciwdepresyjne nie rezygnowały z terapii, tylko skonsultowały się ze swoim lekarzem prowadzącym.

Na podstawie: Reactions z 12 maja 2007 r. No 1151

FDA i EMEA- reakcja na nowe dane dotyczące rekombinowanych erytropoetyń

Stanowisko FDA

Nowe dane naukowe mówią o ciężkich, zagrażających życiu działaniach niepożądanych związanym ze stosowaniem rekombinowanych erytropoetyń: darbapoetyny- alfa (Aranesp),

epoetyny- alfa (Epogen i Procrit). Amgen, podmiot odpowiedzialny dla tych produktów, w porozumieniu z FDA wprowadza stosowne zapisy do druków informacyjnych i modyfikuje dawkowanie. Zaleca się podawanie najmniejszych dawek skutecznych, które pozwolą uniknąć transfuzji. W praktyce używanie dawek, które pozwoliły uzyskać poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów krążeniowych i śmierci. Natomiast w sytuacjach, kiedy poziom hemoglobiny był równy lub przekraczał 12 g/dl obserwowano szereg niekorzystnych zjawisk, które znacząco podwyższyły ryzyko zgonu. Należały do nich: nagły wzrost masy guza u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy lub szyi poddawanych radioterapii, wzrost częstości zgonów związanych z postępowaniem choroby, skrócenie czasu przeżycia u pacjentów z przerzutami guzów sutka poddawanych chemioterapii, zwiększoną częstość występowania zakrzepicy żył głębokich, niekontrolowane nadciśnienie. Zaleca się modyfikację dawek leków oraz oznaczanie poziomu hemoglobiny dwa razy na tydzień u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, raz na tydzień u pacjentów nosicieli wirusa HIV leczonych zydowudyną oraz ścisłą kontrolę RR u pacjentów z nadciśnieniem lub incydentami krążeniowo-naczyniowymi w wywiadzie. FDA podała do publicznej wiadomości, że podawanie rekombinowanych erytropoetyn w leczeniu objawów niedokrwistości, nosicielom HIV, pacjentom z chorobą nowotworową i leczonym chirurgicznie jest postępowaniem niezatwierdzonym przez Agencję.

Stanowisko EMEA

Agencja europejska także zareagowała na dane z badań wskazujące na związek pomiędzy rekombinowanymi erytropoetynami stosowanymi w leczeniu anemii. Zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń ze strony układu krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz przyspieszenie wzrostu guzów u pacjentów onkologicznych. Do czasu opracowania całości danych przez CHMP zaleca się stosowanie leków zgodne z zatwierdzonymi charakterystykami, ponieważ część tych zagrażających życiu działań niepożądanych wystąpiła po stosowaniu leków poza wskazaniami. Podkreśla się jednocześnie, że poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl nie jest związany z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Na podstawie: Reactions z 5 maja 2007r. No 1150 i z 12 maja 2007 r. No 1151

W Europie centralnie zarejestrowane są: darbopoetyna- alfa (Aranesp/ Nespól), epoetyna – beta (NeoRecormon) oraz erytropoetyna – delta (Dynepo). ☒

AKTUALIZACJA WYMAGAŃ FARMAKOPEALNYCH W SUPLENCIE 2007 FP VII (LISTOPAD 2007 ROKU)

początek >> str. 9

dla substancji farmaceutycznych (tytuły monografii szczegółowych Ph. Eur.), szczególnie gdy obecnie Farmakopea Polska wydanie VII nie obejmuje jeszcze monografii szczegółowych Farmakopei Europejskiej. Przewiduje się publikację ich polskojęzycznych wersji do końca 2008 r., w oparciu o nowe szóste wydanie Ph. Eur.

Na uwagę zasługuje również opublikowany w lipcu 2007 r. numer specjalny ALMANACHU, zawierający wykaz terminów standardowych postaci leku, dróg podania i opakowań, oparty na wydawnictwie Komisji Farmakopei Europejskiej *Standard Terms December 2004*. Aktualna, obowiązująca wersja tego wydawnictwa dostępna jest w chwili obecnej jedynie jako wersja *on-line* dołączana do zakupywanego wydawnictwa, stąd przygotowany w Urzędzie Rejestracji, z udziałem Komisji i Wydziału Farmakopei, ww. numer specjalny ALMANACHU posiada praktyczny, pomocniczy charakter. Informacje i objaśnienia niezbędne do prawidłowego korzystania z terminów standardowych ustalanych przez Komisję Farmakopei Europejskiej zamieszczone są we wstępie oryginalnego wydawnictwa *Standard Terms*. ☒