

BIULETYN LEKÓW 2007, NR 1/2008

Monika Trojan, Agata Maciejczyk

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Wbieżącym Biuletynie proponujemy spojrzenie w przyszłość. Planowane zmiany w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii omówione w artykule wstępnym, jeżeli doczekają się realizacji, prowadziłyby do zupełnej zmiany w spojrzeniu na powikłania polekowe. Zachęcamy więc do zapoznania się z tym projektem, a także z tekstem o reklamie i krótkimi notkami na temat różnych leków.

PROPONOWANE ZMIANY W SYSTEMIE EUROPEJSKIM NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII – CO NOWEGO?

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii - postrzegany zarówno z perspektywy międzynarodowej jak i poszczególnych krajów nie spełnia oczekiwań.

Powody tego są różne:

- mimo prawie pięćdziesięcioletniej tradycji nie przekonano środowiska lekarskiego do większego zaangażowania - ocenia się, że w najlepszym razie w zgłaszaniu powikłań polekowych bierze udział nie więcej niż 10% z nich,
- zespoły oceniające dane są zbyt małe by sprostać ogromnej liczbie informacji – chociaż jest to tylko niewielki ułamek zaistniałych przypadków,
- produkt leczniczy to nie tylko lek ale i towar, a dla firm farma-

ceutycznych przede wszystkim towar mający przynosić zysk. Konsekwencją tego jest zbyt mała rola działów zajmujących się bezpieczeństwem produktu, w opozycji do działów marketingu, których działalność w prosty sposób przekłada się na dochody przedsiębiorstwa.

Konieczność wycofania wielu produktów w krótkim czasie od ich wprowadzenia do lecznictwa, szczególnie tych, które postrzegane były jako autentyczny postęp terapii, takich jak np. *rofekoksib* zmuszają do zastanowienia nad krokami naprawczymi. Dyskusja na ten temat przetoczyła się przez piśmiennictwo fachowe. Problemem tym zajmuje się obecnie Komisja Europejska, która po dokonaniu oceny systemu monitorowania planuje wprowadzenie zmian legislacyjnych. Mają one wyeliminować te z obowiązujące do tej pory aktywności, które są nieskuteczne i usprawnić te działania, których rezultaty są niezadowalające.

Przygotowano dokument „*Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU Pharmacovigilance*”. Został on opublikowany 15 grudnia 2007 roku na stronie internetowej:

http://ec.europa/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/public-consultation_12-2007.pdf. Podlegał konsultacjom społecznym do 1 lutego 2008 roku.

Adres strony internetowej Komisji Europejskiej: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

Główne zmiany mają obejmować następujące zagadnienia:

- *Powołanie komitetu ds. monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii w miejsce obecnie istniejącej grupy roboczej Pharmacovigilance Working Party*. W obecnym kształcie prawnym, decyzje, czy raczej opinie grupy roboczej nie mają wiążącego charakteru, podlegają zatwierdzeniu przez komitet CHMP. Prowadzone są liczne dyskusje nad bezpieczeństwem stosowania leku, które nie prowadzą niestety do podejmowania zbieżnych działań w różnych krajach. Niektóre zasady dotyczące wszczęcia procedury wyjaśniającej (arbitrażowej – ang. referral) – nie są czytelne. Prowadzi to czasem do odmiennych decyzji na poziomie poszczególnych państw członkowskich, co świadczy o słabości systemu
- *Uporządkowanie zasad i zadań uczestników systemu monitorowania działań niepożądanych*, poprzez wprowadzenie zasad dobrej praktyki monitorowania działań niepożądanych – dokumentu Good Vigilance Practice
- *Uproszczenie sposobu informowania odnośnych władz o systemie monitorowania dzia-*

łań niepożądanych w firmie farmaceutycznej. Zaproponowano, aby we wniosku firma umieszczała tylko opis najważniejszych elementów systemu monitorowania działań niepożądanych, natomiast pełny opis byłby udostępniany na życzenie agencji rejestracyjnej. Dokument ten nosiłby nazwę *Pharmacovigilance System Master File*. Byłby przedstawiany na życzenie władz i analizowany w czasie inspekcji monitorowania bezpieczeństwa. Zaproponowano także bardziej czytelne przedstawienie podstaw prawnych do prowadzenia inspekcji monitorowania bezpieczeństwa. Dla leków rejestrowanych procedurą centralną planuje się utworzenie organu nadzorującego system monitorowania działań niepożądanych, którym byłby odnośne władze państwa członkowskiego, na terenie którego przebywa osoba odpowiedzialna za monitorowanie działań niepożądanych.

- *Określenie czytelnych wymagań dotyczących składania planu zarządzania ryzykiem.* Propozycja zakłada wprowadzenie zmian prawnych dotyczących konieczności przedstawiania planu zarządzania ryzykiem w momencie składania wniosku o rejestrację leku. Zakłada ona także zmianę podstaw prawnych dotyczących prowadzenia badań porejestracyjnych i określenie sytuacji, kiedy prowadzenie tych badań jest konieczne z uwagi na zdrowie publiczne. Konieczne jest także zapewnienie, że zasadnicze elementy dotyczące zarządzania ryzykiem są zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Celowe jest także wprowadzenie wymagania, aby podmiot

odpowiedzialny przedstawiał aktualne dane związane z monitorowaniem bezpieczeństwa do odnośnych władz i EMEA.

- *Wprowadzenie bardziej przejrzystych wymagań dotyczących prowadzenia porejestracyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa.*

Planuje się wprowadzenie wytycznych o prowadzeniu badań porejestracyjnych oraz opiniowanie badań przez odnośne władze.

Nowo powołany Komitet ds. Monitorowania Bezpieczeństwa oceniałby badania wówczas, gdyby miały toczyć się w co najmniej dwóch krajach europejskich.

Obecnie badania te są stosunkowo niskiej jakości, a ich celem jest zwykle reklama leku. Przy założeniu oceny protokołu badania, będzie można dążyć do sytuacji, aby badania służyły analizie bezpieczeństwa, a nie zwiększeniu sprzedaży leku.

- *Uproszczenie zasad zgłaszania pojedynczych przypadków działań niepożądanych*
 - wszystkie zgłoszenia z krajów spoza europejskiego obszaru gospodarczego byłyby przesyłane tylko do bazy EudraVigilance
 - wszystkie zgłoszenia z terytorium Unii Europejskiej byłyby przesyłane najpierw do bazy EudraVigilance, a następnie do kraju członkowskiego, skąd pochodziło zgłoszenie
 - EMEA przejęłaby zadanie wyszukiwania raportów z piśmiennictwa fachowego i wprowadzałaby pojedyncze przypadki do bazy danych EudraVigilance

Planuje się uporządkowanie definicji błędu medycznego i działania niepożądanego w taki sposób, aby było czytelne, że błąd medyczny, którego skutkiem była niepożądana reakcja u pacjenta, należy zgłaszać do odnośnych władz.

Należy także nałożyć na kraje członkowskie UE obowiązek informowania organizacji pacjentów o błędach medycznych.

Planuje się także utworzenie listy leków, która podlegałaby intensywnemu monitorowaniu. Służyć ma to zwiększeniu świadomości wśród fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz pacjentów dotyczącej zgłaszania powikłań, szczególnie wynikających ze stosowania nowych leków.

Lista tych leków byłaby publicznie dostępna, a usunięcie leku z listy produktów intensywnie monitorowanych, byłoby związane z etapami opisanymi w planie zarządzania ryzykiem.

Formularze zgłoszeń działań niepożądanych byłyby, w przypadku leków intensywnie monitorowanych, częścią ulotki informacyjnej. Zgłoszenie należałoby przekazywać do podmiotu odpowiedzialnego.

Dla wszystkich pozostałych leków, preferowaną drogą przekazywania pojedynczych przypadków działań niepożądanych byłyby formularze na stronach internetowych, bezpośrednio przesyłane do odnośnych władz w danym Państwie.

- *Uproszczenie przekazywania raportów okresowych*

Zakłada się większą zależność pomiędzy raportem okresowym a planem zarządzania ryzykiem.

Dla leków, dla których nie przygotowywano planu zarządzania ryzykiem, kiedy profil bezpieczeństwa leku to umożliwi, nie byłoby konieczności składania raportów okresowych. Głównie dotyczyłyby to leków będących długo w obrocie, o ustalonym profilu bezpieczeństwa.

Jednocześnie położono by większy nacisk, poprzez wprowadzenie stosownych zapisów prawnych, na składanie przez podmioty odpowiedzialne informacji o zmianie stosunku spodziewanych korzyści do możliwego do przewidzenia ryzyka dla danego leku.

Planuje się wprowadzenie podstaw prawnych dla oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie przez poszczególne kraje członkowskie i wyjaśnienie roli Komitetu ds. Monitorowania Bezpieczeństwa.

Komitet miałby za zadanie upublicznić wykaz substancji czynnych oraz cykl składania i przygotowywania raportów okresowych. Zmiany dotyczące składania raportów okresowych, zgłaszanie przez firmy farmaceutyczne, byłyby opiniowane przez Komitet.

Konieczne byłoby także wyznaczenie kraju członkowskiego „wiodącego” dla oceny raportów okresowych dla substancji, które są zarejestrowane procedurami narodowymi.

Kraj „wiodący” przedstawiałby ocenę raportu okresowego firmie, ewentualnie do skomentowania, a następnie EMEA upubliczniałaby oceny.

- Wprowadzenie bardziej przejrzystych zasad dotyczących przekazywania informacji o zagrożeniach, większa przejrzystość procedur

Planowane jest uporządkowanie

i zmiany prawne, a także zmiany wytycznych dotyczące przekazywania informacji o zagrożeniach. Należy uwzględnić zasady i sposoby przekazywania informacji o bezpieczeństwie pomiędzy poszczególnymi krajami członkowskimi oraz jak będzie udostępniany tekst do rozpowszechnienia.

Konieczne jest także uwzględnienie czasu, w jakim należy przygotować i rozesłać komunikat.

Komitet ds. Monitorowania Bezpieczeństwa pełniłby rolę koordynującą przy przekazywaniu informacji przez kraje członkowskie.

EMEA stworzyłaby stronę internetową poświęconą bezpieczeństwu stosowania leków. Strona ta zawierałaby („linki”) do stron internetowych odnośnych władz w krajach członkowskich.

- Bardziej czytelne zapisy dotyczące bezpieczeństwa w ulotkach informacyjnych

Planuje się wprowadzenie nowej sekcji w charakterystyce produktu leczniczego i w ulotce dla pacjenta „Główne informacje o bezpieczeństwie stosowania”.

W okresie przejściowym – 5 lat – należałoby zaktualizować druki informacyjne. Nowelizacja byłaby także możliwa przy najbliższej re-rejestracji lub większej zmianie rejestracyjnej.

Powyższe informacje stanowią tylko główne założenia projektu zmian. Szereg propozycji budzi sprzeczną ocenę. Wydaje się, że do realizacji założeń minie parę lat. Z pewnością poprzedzi je dyskusja, ponieważ są to zmiany zmieniające podejście do samego zagadnienia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Do kontrowersyjnych propozycji na-

leży chociażby pomysł ograniczenia przygotowywania raportów okresowych tylko dla produktów oryginalnych, czy zmiana samej definicji niepożądanego działania produktu leczniczego.

Bez względu na stosunek do poszczególnych zagadnień należy przyklasnąć samej inicjatywie wprowadzania zmian, mających doprowadzić do większej skuteczności systemu.

Na podstawie:

„Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU Pharmacovigilance”.

http://ec.europa/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/public-consultation_12-2007.pdf

INFORMACJE RÓŻNE

Reklama leków skierowana bezpośrednio do odbiorców

Reklama leków wydawanych na podstawie recepty lekarskiej skierowana bezpośrednio do odbiorców określana w polskim prawie farmaceutycznym jako „kierowana do powszechnej wiadomości” jest obecnie stosowana jedynie w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii. Dane medyczne i farmakoekonomiczne pochodzące z tych krajów potwierdzają, że taki sposób reklamy wpływa na oczekiwania pacjentów wobec lekarzy i zachowania lekarzy przepisujących leki. Większość danych pochodzących z Instytutu Medycznego potwierdza, że reklama leków dostępnych na podstawie recepty lekarskiej skierowana do powszechnej wiadomości przyspiesza powszechne stosowanie nowo zarejestrowanych leków.

Okoliczność ta uzasadnia pytanie o celowość dwuletniego od daty zarejestrowania moratorium dotyczącego tego rodzaju reklamy, szczególnie w kontekście wycofania z obrotu rofecoxibu (Vioxx) z powodu ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, których występowanie udowodniono w okresie rejestracyjnym. Rofecoxib był intensywnie i skutecznie promowany do czasu wycofania z obrotu.

Składano nawet wnioski, aby ograniczyć lub wręcz zakazać tej formy reklamy w USA i Nowej Zelandii, w związku z doświadczeniami z rofekoksybem.

W najbliższych kilku miesiącach Parlament Europejski w ramach szerszych zmian zmierzających do „udoskonalenia prawnych, naukowych i technologicznych zasad rozwoju farmaceutyków” planuje zmodyfikować obecnie obowiązujący zakaz reklamy dla leków wydawanych na podstawie recepty lekarskiej skierowanej bezpośrednio do pacjentów. Propozycje te w postaci zbiorczego dokumentu zostały od dnia 12 października 2007 przedstawione do publicznej konsultacji. Na prośbę Parlamentu Europejskiego, Dyrekcja Generalna Komisji Europejskiej ds. Przedsiębiorstw Przemysłu Farmaceutycznego przekazała w końcu kwietnia 2007 roku do konsultacji raport dotyczący „obecnej praktyki informowania pacjentów o produktach leczniczych.” Raport koncentruje się na ogólnie dostępnych informacjach zawierających ulotki dla pacjentów, bazy danych dotyczących leków dopuszczonych do obrotu przekazywanych drogą internetową przez agencje rejestracyjne krajów członkowskich lub inne kompetentne organizacje. Wniosek zawarty w raporcie jest

w równym stopniu wyraźny, jak i problematyczny „Kraje członkowskie nie dysponują pełnymi narzędziami, w celu przekazywania pacjentom informacji dotyczących substancji leczniczych”.

Z kolei przemysł farmaceutyczny posiada kluczowe informacje dotyczące swoich produktów, informacje te jednak nie są dostępne dla pacjentów i fachowych pracowników ochrony zdrowia w Europie. Innymi słowy informacje przeznaczone dla pacjentów i dostępne na stronach internetowych narodowych agencji leków, ministerstw zdrowia są niepełne, co sugeruje, że w ich uzupełnianie powinny włączyć się producenci leków. Interesującym spostrzeżeniem jest fakt, że w dokumencie nie ma wzmianki dotyczącej reklamy skierowanej bezpośrednio do pacjentów, ale dokument eksponuje znaczenie partnerskiej współpracy w tworzeniu informacji i wspiera pogląd, że producenci są źródłem wiarygodnej informacji skierowanej do pacjentów.

Mimo, że cele raportu wydają się być chwalebne, użyte metody mają małą wartość naukową, raport nie określa rodzaju ocenianych danych literaturowych lub innych zbiorczych baz danych. Wiele poglądów zawartych w raporcie nie jest popartych danymi, nie wzięto pod uwagę wielu aktualnych publikacji związanych z kwestiami, którymi zajmuje się raport.

Pomimo konkluzji zawartej w omawianym raporcie istnieje w Europie wiele przykładów dobrych źródeł informacji dostępnych dla pacjentów. Trudność w przygotowaniu informacji przeznaczonej do powszechnej wiado-

mości polega na wyborze obiektywnych, niestronniczych źródeł informacji i przygotowanie jej w taki sposób, aby nie zawierała treści (przesłania) promocyjnych. Ponadto treść i formę należy dostosować do pacjentów uwzględniając ich system wartości, upodobania. Takie same zasady należy stosować w czasie przygotowywania informacji dotyczącej oceny stosunku korzyści do ryzyka danego sposobu leczenia, a także przy określaniu rekomendacji i wytycznych przeznaczonych dla fachowych pracowników ochrony zdrowia.

Idea utworzenia publiczno-prywatnego partnerstwa w dziedzinie informacji powstała w czasie obrad Forum Farmaceutycznego przy Komisji Europejskiej, kiedy zaproponowano „utworzenie wspólnej dla wszystkich istotnych podmiotów płaszczyzny, umożliwiającej wymianę zasad dotyczących dobrej praktyki informacyjnej i usuwania barier w dostępie do informacji.” Stanowisko to dotyczy formułowania wiarygodnych informacji na gruncie współdziałania producentów i odpowiednich władz, np. agencji rejestracyjnych. Należy zauważyć, że powyższa deklaracja jest - biorąc pod uwagę różne zakresy odpowiedzialności i często przeciwstawne cele realizowane przez zainteresowane podmioty (agencje leków vs przemysł farmaceutyczny) - wewnętrznie sprzeczna.

Z tego powodu autorzy artykułu uważają, że partnerska współpraca między przemysłem farmaceutycznym i agencjami rejestracyjnymi w zakresie większej dostępności informacji kierowanej do powszechnej wiadomości powinna dotyczyć dwóch obszarów.

Pierwszy powinien być związany z rzeczywistym zobowiązaniem

do rezygnacji z poufności danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków oraz uzyskaniem pełnego dostępu do tych danych.

Drugi obszar, dotyczący podstawowych zasad i celów działania powinien uwzględniać naczelną zasadę polegającą na tym, że celem działania odpowiednich władz rejestracyjnych powinno być szeroko pojęte dobro pacjenta – także w zakresie dostępu do informacji a nie ochrona danych patentowych przemysłu farmaceutycznego.

Autorzy konkludują, że najważniejszym elementem wymagającym poprawy w szeroko rozumianych działaniach na rzecz ochrony zdrowia publicznego jest wybór bezstronnych źródeł informacji, ich systematyczny przegląd oraz związana z tym konieczność zmian legislacyjnych dotyczących zasad promocji leków. Do realizacji tych zamierzeń niezbędna jest zmiana sposobu działania Europejskiej Agencji ds. Leków.

Komisja Europejska intensywnie rozważa zniesienie zakazu reklamy leków skierowanej bezpośrednio do odbiorców. W kwietniu bieżącego roku na stronie internetowej

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2008_02/info

zostanie udostępniony w celu publicznej konsultacji list otwarty prezentujący założenia zmian prawnych w tym zakresie.

Na podstawie: BMJ, September 2007; Vol. 335, pp 526, Nicola Magrini, Maria Font.

Leki na kaszel i przeziębienie dostępne bez recepty lekarskiej (OTC) niebezpieczne dla małych dzieci

Zdaniem Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), wydawane bez recepty leki na kaszel i przeziębienie, nie powinny być podawane dzieciom poniżej drugiego roku życia. Przedmiotem rozważań jest również dostępność tych produktów dla starszych dzieci.

Agencja przegląda dane na temat stosowania tych leków u dzieci w wieku od 2 do 11 lat i planuje przedstawić zalecenia dla niniejszej grupy wiekowej na wiosnę.

W oświadczeniu wydanym 17-tego stycznia bieżącego roku FDA zaleciła, by nie stosować w/w leków u pacjentów poniżej drugiego roku życia z powodu ryzyka ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych, włączając śmiertelność, drgawki, szybką częstość akcji serca i zaburzenia świadomości. Zdaniem Agencji, nie została także udowodniona skuteczność tych produktów w tej grupie wiekowej.

W październiku wytwórcy dobrowolnie wycofali doustne preparaty na kaszel i przeziębienie wydawane bez recepty, wprowadzone na rynek z wyraźnym przeznaczeniem dla małych dzieci. Obejmowało to produkty, które na opakowaniu zewnętrzny miały umieszczone wizerunki dzieci lub napis „niemowlę”. Fakt ten miał miejsce na krótko przed panelem doradczym agencji FDA, na którym podjęto dyskusję na temat bezpieczeństwa i skuteczności leków na kaszel i przeziębienie u pediatrycznych pacjentów.

Uczestnicy dyskusji praktycznie jednogłośnie (dwadzieścia jeden do jednego) opowiedzieli się przeciwko podawaniu tych preparatów dzieciom poniżej drugiego roku

życia. Byli jednak podzieleni, co do aspektu czy produkty te powinny pozostać dostępne dla starszych dzieci. Trzydziestu do czterdziestu uczestników zagłosowało przeciwko dalszemu stosowaniu w/w leków u pacjentów pomiędzy drugim a szóstym rokiem życia; zaś piętnastu do siedmiu na korzyść niezmiennego dostępnosci dla wieku od sześciu do dwunastu lat (*Scrip No 3305, p19*).

Ponadto ostatnie badania wskazują, że wielu rodziców nadal nie jest świadomych tego, że nie powinni podawać leków OTC na kaszel i przeziębienie dzieciom poniżej drugiego roku życia, bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Wytyczne praktyki klinicznej generalnie nie zalecają stosowania tych produktów u małych dzieci.

Agencja FDA scharakteryzowała swój komunikat jako tymczasowe działanie zapobiegające stosowaniu powyższych preparatów u małych dzieci.

...starsze dzieci

Dr Charles Ganley (kierownik agencji FDA ds. produktów wydawanych bez recepty) podczas telekonferencji poinformował, że grupa robocza FDA nie osiągnęła konsensusu w związku ze stosowaniem leków na kaszel i przeziębienie u dzieci w wieku od dwóch do jedenastu lat.

Szczególne rozbieżność opinii dotyczy sposobów realizacji nowych ograniczeń wiekowych. Mogłyby one obejmować wycofanie produktów z obrotu albo umieszczenie na etykietach wyraźnego napisu informującego o zakazie stosowania w konkretnych przedziałach wiekowych.

Dr Ganley poinformował, że grupa robocza przedstawi swoje zalecenia w przyszłym miesiącu. Decyzja zostanie wydana na wiosnę, żeby wytwórcy mieli czas na dokonanie koniecznych zmian opakowań produktów do następnego sezonu.

Tymczasem FDA zaleca, żeby rodzice, którzy podają leki na kaszel i przeziębienie dzieciom w wieku od dwóch do jedenastu lat, postępowali według wskazówek dawkowania opisanych na etykiecie, sprawdzali listę substancji czynnych na opakowaniu leku i używali tylko tej miarki, która jest zapakowana z danym lekiem.

CHPA (grupa handlowa reprezentująca wytwórców preparatów OTC) ostro sprzeciwiła się rekomendacjom panelu doradczego przeciwko stosowaniu powyższych produktów u pacjentów w wieku od dwóch do sześciu lat i oświadczyła, że pracując z aptekarzami, specjalistami służby zdrowia oraz agencją FDA gwarantuje, że rodzice mają narzędzia potrzebne do bezpiecznego podawania leków na kaszel i przeziębienie dzieciom powyżej drugiego roku życia.

Jednakże stowarzyszenie konsumentów *Public Citizen* skrytykowało agencję FDA za to, że nie powzięła decydujących kroków w tej sprawie, ponieważ leki na kaszel i przeziębienie są nieskuteczne i ryzykowne dla dzieci poniżej dwunastego roku życia i powinny być zabronione w tej grupie wiekowej.

Na podstawie: Scrip nr 3329 z 23 stycznia 2008 r.

Samobójstwo i ryzyko śmiertelności związane z lekami przeciwdepresyjnymi

Stosowanie leku przeciwdepresyjnego może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem próby samobójczej, jednak niezakończoną śmiercią. Zgodnie z wynikami badania kohortowego może być związane ze zmniejszonym ryzykiem śmiertelności.

Badacze dążyli do oszacowania ryzyka samobójstwa, prób samobójczych i ogólnej śmiertelności wśród osób przyjmujących leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA) i serotonino-noradrenergicznych leków przeciwdepresyjnych (SNA) w porównaniu do osób, które nie przyjmują tego typu leków. Przedmiotem tego badania byli pacjenci bez psychozy, hospitalizowani z powodu próby samobójczej w Finlandii pomiędzy 1 stycznia 1997 a 31 grudnia 2003. Kohorta obejmowała 15390 pacjentów.

Okazało się, że ryzyko prób samobójczych zakończonych hospitalizacją było znacznie zwiększone w grupie pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do grupy nieprzyjmującej tego typu leków (względne ryzyko [RR] 1,64; 95%CI 1,54-1,74). Jednakże przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem dokonanego samobójstwa (RR 0,91; 0,75-1,11). Co więcej, stosowanie leku przeciwdepresyjnego, szczególnie z grupy SSRI, zostało powiązane z wyraźnym spadkiem śmiertelności, przypisanej głównie zmniejszeniu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dla pacjentów, którzy kiedykolwiek przyjmowali lek prze-

ciwdepresyjny, obecna terapia wiązała się ze znacznie zwiększonym ryzykiem próby samobójczej (39%), ale znacznie zmniejszonym ryzykiem dokonanego samobójstwa (obniżenie o 32%) i śmierci (obniżenie o 49 %).

Na podstawie: Archives of General Psychiatry, Vol 63 (12), Dec 2006; Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. „*Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide and overall mortality in a nationwide cohort*”

Nowe zalecenia agencji brytyjskiej dotyczące stosowania fibratów i preparatów dziurawca

Brytyjska agencja MHRA przedstawiła nowe zalecenia dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem fibratów i preparatów dziurawca. Fibraty można stosować jako leki pierwszego wyboru tylko u niektórych pacjentów z ciężką hipertriglicydemią. Nie powinny być zalecane w leczeniu dyslipidemii lub w profilaktyce choroby wieńcowej.

W 5 randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania fibratów. Nie w każdym z badań osiągnięto kliniczne korzyści, chociaż w większości z nich wyniki wykazały, że fibraty w znaczący sposób modyfikowały poziom lipidów. Stosowanie fibratów wiązało się także z nieznacznym wzrostem liczby zgonów w porównaniu z placebo. U pacjentów z podwyższonym poziomem cholesterolu celowość stosowania fibratów (bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozyl, ciprofibrat) można rozważyć, jeżeli podawanie statyn lub inne

skuteczne leczenie jest przeciwwskazane lub źle tolerowane.

Podawanie łącznie statyn i fibratów powinno ograniczyć się tylko do przypadków gdy oczekuje się, że korzyści z zastosowania takiej terapii przeważą nad zagrożeniami.

MHRA zwróciła także uwagę, że pacjenci leczeni lekami przeciwdrgawkowymi nie powinny zażywać preparatów dziurawca. Agencja brytyjska otrzymała zgłoszenia o potencjalnej interakcji tej rośliny leczniczej z preparatami przeciwdrgawkowymi. W 2000 roku podano wiadomość, że związki zawarte w dziurawcu są inhibitorami licznych enzymów wątrobowych. Agencja otrzymuje opisy przypadków o potencjalnej interakcji dziurawca z lekami przeciwpadaczkowymi. Ostatnio MHRA dostała w ramach systemu żółtej karty doniesienie o pacjencie z padaczką leczonym lewetiracetamem, lamotryginą i klobazamem, u którego stwierdzono wzrost liczby i częstotności napadów padaczkowych po stosowaniu preparatu dziurawca. Brak danych o interakcjach z preparatami roślinnymi stosowanymi uprzednio u tego pacjenta.

Na podstawie: Scrip nr 3311 z 14 listopada 2007 r.

Przegląd danych z Finlandii o niepożądanych działaniach leków u dzieci

Badacze fińscy dokonali analizy danych, z których wynika, że większość niepożądanych działań produktów leczniczych u dzieci w wieku 1-2 lata wywołanych jest przez leki podawane systemowo w infekcjach.

Agencja fińska od roku 1973 otrzymała 1203 zgłoszenia opi-

sujące niepożądane działania leków u dzieci w wieku 0-15 lat. Większość przypadków związana była ze stosowaniem ogólnym leków przeciwniektynowych (612 zgłoszeń), leków działających na układ nerwowy (254 zgłoszenia) i leków podawanych w leczeniu chorób układu oddechowego (103 zgłoszenia). Niepożądane reakcje dotyczyły skóry (46%), układu pokarmowego (11%), układu nerwowego (5%), układu immunologicznego (5%).

Na podstawie : Reactions nr 1174 z 20 października 2007

Ośrodek w Nowej Zelandii zwraca uwagę na zagrożenia związane z podawaniem tramadolu

Ośrodek zajmujący się monitorowaniem niepożądanych działań leków w Nowej Zelandii (New Zealand's Centre for Adverse Reactions Monitoring – CARM) zwrócił uwagę na związek między podawaniem tramadolu i prawdopodobieństwem wystąpienia zespołu serotoninowego i napadów drgawek.

W bazie ośrodka znalazły się 3 przypadki opisujące wystąpienie zespołu serotoninowego u pacjentów leczonych tramadolem. Każdy z nich otrzymywał dodatkowo leki o działaniu serotoninergicznym. Wzrost poziomu tramadolu stwierdzono u pacjenta:

- zażywającego jednocześnie paroksetynę i tiorydazynę
- po włączeniu tramadolu do długotrwałego leczenia amitryptyliną i dużymi dawkami fluoksetyny (60 mg/dobę)
- po włączeniu citalopramu do leczenia tramadolem.

Do grudnia 2006 roku ośrodek nowozelandzki CARM zgromadził 10 zgłoszeń o napadach drgawkowych, które związane są z rozpoczęciem leczenia tramadolem. Przypadki dotyczyły 8 kobiet i 2 mężczyzn w wieku 15-49 lat. Dziesięciu chorych zażywało lek doustnie, a 5 dożylnie. Trzech chorych, u których wystąpiły napady drgawkowe otrzymywało tramadol w dawkach większych niż maksymalne dawki zalecane. Jeden z nich zażywał 600 mg tramadolu w ciągu 12 godzin, innemu podano dożylnie 50 mg tramadolu, a po 5 minutach jeszcze 250 mg dożylnie po otrzymaniu znieczulenia ogólnego i podania cyklizyny. Trzeciemu pacjentowi z niewydolnością nerek i podano dożylnie 300 mg tramadolu. CARM zwrócił uwagę na to że ryzyko napadu drgawkowego wzrasta w przypadku stosowania dużych dawek tramadolu, jednoczesnego podawania innych leków i padaczki w wywiadzie.

Na podstawie: Reactions nr1174 z 20 października 2007

Szwedzka agencja ostrzega przed możliwością groźnych konsekwencji wywołanych przez kodeinę spożytą przez niemowlęta z pokarmem.

Karmione piersią niemowlęta, w niektórych przypadkach, mogą otrzymać z pokarmem dużą dawkę morfiny. Jak wiadomo kodeina przekształcana jest do morfiny. U matek karmiących będących „szybkimi metabolizerami” przemiana ta może prowadzić do wydzielania w mleku morfiny w stężeniach powodujących objawy przedawkowania leku u oseska. W Kanadzie nastąpił zgon niemowlęcia, które spożyło z mlekiem zbyt dużą dawkę morfi-

ny. Jego matka, należąca do grupy osób bardzo szybko metabolizujących otrzymała kodeinę jako środek przeciwbólowy po porodzie. Szwedzka agencja ostrzega, że karmiące kobiety powinny otrzymywać jak najmniejsze dawki leku, a dziecko należy monitorować pod kątem potencjalnych oznak przedawkowania takich jak senność, apatia, trudności w ssaniu, zwężenie źrenic, trudności w oddychaniu, zwiotczenie. Jeżeli stwierdzi się któryś z tych objawów, należy niezwłocznie podjąć odpowiednie kroki.

Na podstawie Reactions nr 1136 z 27 stycznia 2007 r.

Holenderski ośrodek Lareb zgromadził 37 zgłoszeń o depresji związanej ze stosowaniem bupropionu

Holenderski ośrodek zajmujący się monitorowaniem niepożądanych działań leków analizował opisy 37 przypadków związanych ze stosowaniem preparatu Zyban (amfebutamone, bupropion), które otrzymał do 1 marca 2006 r.

Piętnaście zgłoszeń dotyczyło samobójstw (włączając próby samobójcze). Pacjenci byli w wieku 31-80 lat. U 10 chorych rozwinęły się skłonności samobójcze, u 2 pojawiły się myśli o samouszkodzeniu, 2 miało myśli samobójcze, 1 usiłował popełnić samobójstwo.

Tendencje te pojawiły się po 3 dniach do 11 tygodni od początku terapii bupropionem. U 8 pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia, a u 4 nie. Brak danych o 2 pacjentach.

Na podstawie: Reactions nr 1136, z 27 stycznia 2007 roku.

Konieczność zachowania ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu warfaryny oraz żelu z mikonazolem

Agencja fińska, Finland's National Agency for Medicines (NAM) ostrzega, że stosowanie mikonazolu w postaci żelu do jamy ustnej (np. preparat Dactarin) u pacjentów leczonych warfaryną może powodować zwiększenie wartości wskaźnika protrombinowego (wartości prawidłowe INR-międzynarodowego współczynnika znormalizowanego wynoszą: 0,9-1,3). W roku 2005 nadeszło dwa zgłoszenia o takim powikłaniu, które związane były ze stosowaniem warfaryny z powodu migotania przedsionków i preparatu Dactarin.

Jeden przypadek dotyczył 75 letniej kobiety leczonej warfaryną (preparat Marevan), która rozpoczęła stosowanie żelu Dactarin z powodu grzybicy jelit. Po 6 dobach wartość INR wzrosła od prawidłowego zakresu do wartości 15. W drugim przypadku u 62 letniej kobiety zażywającej Marevan po 2 tygodniach od rozpoczęcia stosowania żelu Dactarin z powodu kandydiazy stwierdzono wysoką wartość INR. W roku 2007 zgłoszono przypadek 84 letniej kobiety leczonej preparatem Marevan, u której wystąpiła hematuria. INR wzrósł do wartości powyżej 7- po rozpoczęciu stosowania doustnego żelu Dactarin. U żadnej z pacjentek nie wystąpił krwotok, a poziom INR uległ normalizacji po zaprzestaniu stosowania żelu z mikonazolem oraz podaniu świeżego mrożonego osocza, witaminy K, koncentratu czynników krzepnięcia. Oprócz wyżej opisanych przypadków agencja otrzymała 10 zgłoszeń o interakcji między preparatem Marevan i żelem doustnym Dactarin. Przypadki

te nie dotyczyły powikłań śmiertelnych. Fińska agencja sugeruje, że pacjenci leczeni warfaryną nie powinni stosować mikonazolu w żelu. W przypadku braku alternatywnego postępowania leczniczego i konieczności takiego leczenia zaleca się odpowiednio częste oznaczanie INR.

Na podstawie: Reactions No 1136 z 27 stycznia 2007 r.

N-acetylocysteina podawana chorym dializowanym może zapobiec głuchocie wywołanej przez gentamycynę.

Badacze z Izraela oceniali ostatnio 40 przypadków chorych leczonych gentamycyną. Dwudziestu otrzymywało N-acetylocysteinę, 20 nie. Średni czas antybiotykoterapii wynosił dla obu grup 15 dni. Całkowita dawka gentamycyny wynosiła 675,5 mg dla pacjentów, przydzielonych do grupy otrzymującej jednocześnie N-acetylocysteinę oraz 694,5 mg w odniesieniu do chorych z grupy poddanej wyłącznie antybiotykoterapii. Ototoxycytność stwierdzono u 60% osób leczonych tylko gentamycyną i u 25% w grupie otrzymującej jednocześnie N-acetylocysteinę. Dodatkowo, w grupie otrzymującej acetylocysteinę obustronna głuchota wystąpiła u 5% chorych, a w grupie leczonej jedynie gentamycyną u 30%.

Na podstawie: Reactions Nr 1175 z 27 października 2007

Zmiany informacji o leku dla paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w USA.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration-FDA) zaproponowała zmiany w ulotkach leków dostępnych bez recepty, zawierających paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

FDA podkreśliła, że ulotka powinna zawierać znane fakty odnoszące się do zagrożeń stosowania tych leków takich jak krwotok z żołądka, uszkodzenie wątroby, a także wskazówki w jakich sytuacjach należy zasięgnąć porady lekarza. Agencja zaproponowała wprowadzenie następujących zmian do ulotek:

W informacji dla pacjenta o paracetamolu powinno się znaleźć ostrzeżenie o możliwości toksycznego działania leku na wątrobę, szczególnie gdy zażywa się go w dużych dawkach, łącznie z alkoholem lub gdy stosuje się więcej niż jeden produkt zawierający paracetamol. W ulotce produktów należących do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych powinno znaleźć się ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku krwotoku z żołądka u osób, które w przeszłości doświadczyły takiej reakcji lub u pacjentów chorych na chorobę wrzodową, chorych leczonych preparatami przeciwzakrzepowymi, a także osób po 60 roku życia, zażywających lek i spożywających jednocześnie alkohol, stosujących więcej niż jeden preparat z tej grupy lub stosujących go dłużej niż jest to zalecane. Na opakowaniach bezpośrednich i pudełkach kartonowych powinny się znaleźć nazwy substancji czynnych, wchodzących w skład produktu.

Na podstawie: Reactions Nr 1134 z 13 stycznia 2007 roku

Halucynacje wzrokowe- inhibitory konwertazy angiotensyny

Do 24 marca 2006 roku holenderski ośrodek monitorujący niepożądane działania leków Lareb otrzymał 6 zgłoszeń dotyczących – halucynacji (omamów) wzrokowych związanych ze stosowaniem leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Dwa przypadki dotyczyły pacjentów leczonych lizinoprilem i po jednym przypadku związanym z leczeniem kaptoprilem, trandolaprilem, ramiprilem i enalaprilem. Objawy ustępowały całkowicie, gdy przerwano podawanie leku. Pracownicy ośrodka Lareb uważają, że fakt ustępowania objawów po odstawieniu leku przemawia za związkiem przyczynowo-skutkowym między stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny a występowaniem halucynacji wzrokowych.

Na podstawie: Reactions Nr 1137 z 3 lutego 2007 roku