

## BIULETYN LEKÓW NR 2/2009

Redaguje Zespół:

Agata Maciejczyk, Anna Arcab, Anna Brzezińska, Magdalena Budny, Mirosław Gospodarczyk, Justyna Hall, Magdalena Tarkowska, Monika Trojan

### MONITOROWANIE BEZPIECZEŃSTWA FARMAKOTERAPII – BEZPIECZNE LEKI I DOBRE CHĘCI

W ostatnich latach opinie na temat korzyści i zagrożeń wynikających ze stosowania leków wahały się od ogromnych nadziei - często niestety nieuzasadnionych - do pesymistycznych prognoz.

Negatywne nastawienie jest wynikiem stosunkowo licznych informacji na temat zagrożeń związanych z farmakoterapią. Dodać do tego trzeba przekonanie, iż firmy farmaceutyczne umniejszają wagę danych o bezpieczeństwie leczenia.

Przyczyna takiego stanu tkwi nie tylko w pogarszającej się reputacji przemysłu farmaceutycznego, ale też dokonywania negatywnej oceny działań agencji rejestracyjnych.

Słysząc opinie o konieczności zmian, ponieważ agencje nie potrafią w wystarczającym stopniu przeciwstawić się naciskom firm.

Ustawodawcy i organy kontroli leków nawołują do przykładania większej wagi do bezpieczeństwa leczenia.

Około 2003 r. Unia Europejska stworzyła narzędzia do aktywnego nadzoru nad zagrożeniami związanymi ze stosowaniem leków. W 2005 roku w prawodawstwie europejskim zawarto zapisy umożliwiające agencjom rejestracyjnym nałożenie na firmy farmaceutyczne obowiązku przygotowywania

i składania, w ramach dokumentacji rejestracyjnej, planu zarządzania ryzykiem. Dokument taki zawiera szczegółowe zobowiązania firmy, odnoszące się do monitorowania bezpieczeństwa leku po jego dopuszczeniu na rynek.

Podobne rozwiązania przyjęto lub rozważa się ich wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych.

Niniejsze zmiany prawne stanowią dopełnienie przedsięwzięć, których celem jest udoskonalenie metodologii oceny profilu bezpieczeństwa leku.

Agencje rejestracyjne będą prawdopodobnie w niedługim czasie miały do dyspozycji lepsze narzędzia do przeglądu niepożądanych działań leków, włączając w to dane z badań klinicznych, planowanych meta-analiz badań dotyczących konkretnych leków, wyników badań obserwacyjnych, danych o zużyciu leków.

Opracowano narzędzia do wyszukiwania w bazach danych informacji ułatwiających ich naukową analizę.

Byłoby zaskakujące, gdyby narzędzia te nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. Głównie chodzi o wykrywanie sygnałów (nowych, dotychczas nieznanych działań niepożądanych) zarówno w odniesieniu do nowych leków jak i leków o ustalonej pozycji w lecznictwie.

Rozwój nowych metod jest dobrą wiadomością, ale niosą one ze sobą liczne niezamierzone, chociaż dające się przewidzieć konsekwencje. Istotę tych konsekwencji należałoby uświadomić opinii publicznej.

Dotyczy to w pierwszej kolejności prawdopodobieństwa wzrostu liczby nowych sygnałów, które okażą się „fałszywym alarmem”.

Wiadomo, że interpretacja wynikająca z meta-analizy zdarzeń niepożądanych nie jest prosta. Badania obserwacyjne mogą czasami przynosić niewiarygodne odkrycia, pociągające za sobą informację o odkryciu nowego zagrożenia, które w rezultacie okaże się nieprawdziwe. Wszystkie nowe sygnały wymagają dalszej weryfikacji przed podjęciem ewentualnych kroków - po potwierdzeniu hipotezy o ujawnieniu nieznanego dotąd ryzyka. W tym momencie zaczynają się trudności, na przykład, jeżeli podważone zostaną odkrycia badania obserwacyjnego. Podnosi się kwestię czynników wnikających i braku wyeliminowania wpływu sugestii przy interpretacji wyników.

W idealnym modelu sygnał powinien podlegać weryfikacji i oszacowaniu ilościowemu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Przedsięwzięcie to jest często niemożliwe

do zrealizowania ze względu na długi czas i szeroki zasięg badania, konieczny do potwierdzenia wykrycia rzadko występujących działań niepożądanych.

Tym samym w wielu przypadkach pozostajemy z rzadko występującym, ale niepokojącym działaniem niepożądanym, którego istnienia i znaczenia nie możemy potwierdzić lub odrzucić bez poniesienia dużych kosztów i poświęcenia nań długiego czasu - a więc otrzymania wiarygodnej odpowiedzi, ale z opóźnieniem.

Taki sposób postępowania może powodować utratę zaufania opinii publicznej do leku, a co za tym idzie szkody dla zdrowia społeczeństwa z powodu ograniczenia jego podawania. Konsekwencje restrykcji stosowania mogą się pokazać szczególnie istotne dla pacjenta w ciężkim stanie.

Jeżeli organy do tego upoważnione podejmą decyzję na podstawie fałszywych przesłanek o zagrożeniu, może to uniemożliwić dostęp do leku ratującego życie w sytuacji, gdy faktycznie jego profil bezpieczeństwa jest korzystny (a został podważony na podstawie fałszywej hipotezy).

Hasło „bezpieczne leki” zobowiązuje władze do podnoszenia wymagań, prowadzenia ograniczeń stosowania, cofania rejestracji. Można oceniać takie surowe podejście jako konsekwentne, ale trzeba też zadać pytanie, czy odzwierciedla ono oczekiwania społeczne?

Istnieje powszechne przekonanie, że społeczeństwo nie akceptuje zwiększenia ryzyka, nawet mając na względzie korzyści. Trudno jednak o przekonujące dowody dla takiej postawy w odniesieniu do leków. Hasło „lek bezpieczny” może być niewłaściwie rozumiane

jako oczekiwanie całkowitego braku ryzyka. Co w przypadku, gdy pacjent i konsument nie staje się bardziej świadomy ryzyka, mimo, że został o nim poinformowany?

Do niewłaściwej oceny leków przyczyniają się m.in. media uypuklając zagrożenia związane z podawaniem leków. Jeżeli będziemy się stawać bardziej świadomi zagrożeń, (co wynikać będzie ze zwiększenia skuteczności systemu zbierającego dane o niekorzystnych stronach farmakoterapii) może pociągnąć to za sobą ograniczenie lub opóźnienie dostępu do leku.

W konsekwencji może dojść do większego lub mniejszego rozdźwięku między organami kontroli leków i fachowymi pracownikami opieki zdrowotnej a pacjentami, na rzecz których działają te instytucje.

Kładąc nacisk na kwestie bezpieczeństwa leków można jednocześnie podważyć do nich zaufanie. Trudno uzupełniając wiedzę o działaniach niepożądanych leku i przekazując tę wiedzę pacjentom, konsumentom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej nie zmienić w odbiorze społecznym oceny leku.

Stajemy się świadkami nakręcającej się spirali wyczulenia na zagrożenia, w której coraz doskonalsze narzędzia nadzoru pozwalają na wykrycie nowych sygnałów (niektórych prawdziwych, innych fałszywych). Powoduje to zwracanie coraz większej uwagi na zagrożenia związane z leczeniem, co znowu prowadzi do podnoszenia postulatu zwiększenia efektywności monitorowania niepożądanych działań leków itd.

Wierzmy, że można zapobiec takiemu negatywnemu scenari-

szowi, jeżeli coraz skuteczniejszy nadzór nad bezpieczeństwem uzupełnimy o dodatkowe kroki.

Na przykład organy kontroli leków powinny poprawić metody oceny współczynnika korzyści ze stosowania leku w odniesieniu do ryzyka, przedstawiając jasno kryteria oceny i interpretację danych, a także ocenę czynników w odniesieniu do potencjalnych skutków leczenia.

Idealnym rozwiązaniem byłoby dokonanie nie tylko oceny jakościowej, ale i ilościowej, biorąc pod uwagę korzyści dla zdrowia społeczeństwa.

Tak prowadzona ocena dawałaby bardziej przejrzysty obraz procesu podejmowania decyzji.

Zmiany umożliwiłyby wzięcie pod uwagę opinii pacjentów, poprawiłyby sposób komunikacji, w tym przedstawiania uzasadnienia decyzji podejmowanych przez agencje.

Organy kontroli leków powinny opracować kryteria, w oparciu o które ustala się na jaki poziom ryzyka farmakoterapii można się zgodzić.

Eksperci z innych dziedzin określających np. przepisy dotyczące pozostałości środków karcinogennych w żywności lub promieniowania radioaktywnego wiedzą, że postulat braku tolerancji na ryzyko jest nierealny. Należy zastąpić go pojęciem możliwego do zaakceptowania ryzyka. Istnieją dowody, że pacjenci są w stanie zaakceptować ryzyko, by uzyskać korzyści ze stosowania leku.

Z niedawno prowadzonych badań wynika, że pacjenci chorujący na stwardnienie rozsiane w większości zdecydowałiby się (z dużą pewnością lub prawdopodobnie) na terapię lekiem znacząco sku-

teczniejszym, nawet jeżeli wiązałoby się to ze zwiększeniem ryzyka zgonu 1 do 1000 razy. Informacja ta została włączona do analizy ilościowej korzyści do ryzyka stosowania natalizumabu - praca, która przyniosła interesujące badanie o leku nie obciążonym dużym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych.

Wierzmy, że wzięcie pod uwagę zdania pacjentów przy ocenie wartości leku lepiej służyłoby ich interesom.

Europejska Agencja Oceny Leków wydając komunikaty nie stosuje już terminu „zapewnienie bezpieczeństwa leku” (*ensuring drug safety*).

Zastąpiono go terminem pozytywny profil korzyść-ryzyko (*positive benefit risk profile*). Termin ten uwzględnia postawę przyzwolenia na wystąpienie ryzyka.

W istocie uważa się, że dyskusja wokół bezpiecznych leków jest mało pomocna, ponieważ słowa te stają się powodem oczekiwania, że lek jest w pełni bezpieczny, a każdy lek jest niebezpieczny w pewnych warunkach.

Oczekuje się, że organy kontroli leków będą informować nie tylko o zagrożeniach, ale i o korzyściach, i będą przekazywać wiedzę w taki sposób, by pacjent rozumiał, jakich korzyści i jakich zagrożeń może się spodziewać.

Obecnie firmy, w związku z wymaganiami odnoszącymi się do informowania o zagrożeniach, w naturalny sposób starają się skupić na promowaniu leku, korzyściach z jego stosowania.

Agencje kontroli leków skupiają się na informowaniu o zagrożeniach, zostawiając pacjentowi i fachowemu pracownikom opieki

zdrowotnej dotarcie do informacji, która pozwoliłaby na całościową ocenę leku.

Historycznie agencje wstrzymywały się od informowania o korzyściach ze stosowania leku, w obawie przed zarzutem działania w imieniu przemysłu farmaceutycznego.

W wyniku tego powstają jednak informacje niepełne, wzbudzające obawę, podważające zaufanie społeczeństwa do leków.

Dodatkowo by zmienić postępowanie organów kontroli leków należy dokonać pewnych zmian w przepisywaniu przez lekarzy leków niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami.

Osoby ordynujące lek powinny być w pełni zaznajomione z informacją o leku i przedyskutować z pacjentem potencjalne zagrożenia i korzyści użycia leku poza wskazaniami.

Dostrzegamy także rolę płatnika usług leczniczych, który musi dokładnie ocenić usługę.

Satyryk Kurt Tucholski zauważył: „Przeciwieństwem dobra są dobre chęci”.

Chociaż bezkrytyczne hasło „zapewnienie bezpiecznego leku” podawane było w dobrej intencji, przynosiło ono zarówno szkody jak korzyści. Jeżeli stosuje się najlepsze metody nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, nowe projekty rozwiązań prawnych to stwarza to nadzieję na udoskonalenie oceny stosunku korzyści do ryzyka i stosowanie nowych leków w sposób najbardziej korzystny dla społeczeństwa.

Na podstawie: Hans-Georg Eichler i wsp.: *Safe Drugs and the Cost of Good Intentions –N.Engl. J. Med.* 360;14, April 2, 2009, 1378

## KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI LEKÓW – LEKI WYDAWANE TYLKO PRZEZ FARMACEUTĘ

Na stronie internetowej nowozelandzkiej agencji – New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority możemy znaleźć wyjaśnienie skierowane do pacjentów, które leki zalicza się do kategorii produktów wydawanych tylko przez farmaceutę - *Pharmacist Only Medicines (POM)*.

Leki wydawane tylko przez farmaceutę to stosunkowo mała grupa produktów leczniczych, wydawanych bez recepty, które można kupić tylko u farmaceuty. Nie są one dostępne poza apteką.

Na sprzedaż tych produktów nałożono specjalne wymagania, by zapewnić ich prawidłowe, bezpieczne stosowanie. Leki te należy przyjmować zgodnie ze wskazówkami otrzymanymi od farmaceuty. Nie wolno tych produktów odstępować innym osobom.

Porada towarzysząca sprzedaży leku przeznaczona jest dla konkretnej osoby, w oparciu o zebrany wywiad.

Na stronie internetowej znajdziemy informację, że przy zakupie leku tej kategorii farmaceuta może zadać wiele pytań. Farmaceuta musi upewnić się, czy osoba kupująca ma zamiar nabyć właściwy specyfik. Farmaceuta zwykle pyta o objawy choroby, od jak dawna się one utrzymują, czy uległy zmianie w czasie. Czy pacjent cierpi na inne choroby, czy występowały u niego w przeszłości reakcje uczuleniowe.

Można spodziewać się pytań o inne stosowane leki, suplementy diety, produkty lecznicze, które dostępne są poza apteką, preparaty ziołowe itd. Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę powinny

poinformować o tym farmaceutę.

Jeżeli farmaceuta uzna to za konieczne, może doradzić konsultację lekarską. Z drugiej strony farmaceuta może udzielić wskazówek, w jaki sposób pozbyć się dolegliwości bez zażywania leku. Może także uznać, że nie należy stosować leku, który chce zakupić pacjent. Decyzja leży w jego gestii.

W nowozelandzkich aptekach znajdują się pomieszczenia, zapewniające prywatność rozmowy z pacjentem.

Farmaceuta ma prawo zapisać także dane osobowe kupującego.

W Nowej Zelandii do leków wydawanych tylko przez farmaceutę należą niektóre preparaty spazmolytyczne, stosowane: w infekcjach okulistycznych, zakażeniach grzybiczych palców u nóg i paznokci, katarze siennym, hemoroidach, opryszczce, nudnościach towarzyszących migrenowym bólowi głowy, reakcjach skórnych takich jak świąd, rumień, stany zapalne wywołane przez infekcję grzybiczą, kandydozy.

Generalnie do grupy leków wydawanych tylko przez farmaceutę należą leki, które charakteryzują się dużym bezpieczeństwem stosowania, ale ich przyjmowanie wymaga profesjonalnej porady - wskazówek lub nadzoru farmaceuty. Są to leki stosowane:

- w dolegliwościach czy objawach, które może zidentyfikować pacjent,
- w dolegliwościach, które mogą podlegać weryfikacji przez farmaceutę, nie wymagają diagnozy lub nadzoru lekarza lub wymagają tylko wstępnej diagnozy

W Wielkiej Brytanii ta kategoria leków oznaczana jest symbolem P (skrót *POM* zarezerwowany jest dla leków wydawanych z przepisu lekarza *Prescription Only Medicine*).

Farmaceuci przechodzą specjalne kursy dotyczące sprzedaży tej grupy leków i związanego z tym obowiązku porady fachowej.

Brytyjskie towarzystwo farmaceutyczne - Royal Pharmaceutical Society of Great Britain wydało w marcu 2008 roku, dostępny w internecie, dokument: „*RPS e-PIC References on: Prescription only medicines reclassified to pharmacy only medicines*”.

Możemy w nim znaleźć długą listę leków należących do tej kategorii. Pierwszym produktem, który otrzymał w roku 1983 tę kategorię dostępności był *loperamid*.

Na liście znajdują się m.in. takie leki jak: *astemizol, budesonid, klotrimazol, dekstrometorfan, ketokonazol, loratadyna, nystatyna, omeprazol, simwastatyna, sumatriptan*.

W internecie dostępna jest także lista „leków - kandydatów” do przeniesienia do tej kategorii w Wielkiej Brytanii.

Ustanowienie dodatkowej kategorii dostępności leków służy bezpieczniejszemu stosowaniu leków, przy zachowaniu możliwie szerokiego dostępu do produktów, bez konieczności uzyskania recepty lekarskiej.

Aby rozwiązanie takie okazało się pożyteczne należy dokonać ważnego wyboru, które z leków

można do tej kategorii zaliczyć. Przyglądając się np. wyborowi leków tej kategorii w Wielkiej Brytanii można uznać, że jest on zbyt szeroki.

Przy tworzeniu listy leków wydawanych tylko przez farmaceutę należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak kondycja służby zdrowia, jej organizacja, w tym dostępność do usług lekarskich, wykształcenie społeczeństwa. Z tego powodu dobór leków tej kategorii w jednym kraju może okazać się nieodpowiedni lub wręcz błędny w innym kraju, w innych warunkach.

Można jednak z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że poszerzenie rodzajów kategorii dostępności leków o kategorię leków wydawanych tylko przez farmaceutę dobrze służyłoby także polskiemu pacjentowi.

Stworzyłyby to między innymi możliwość lepszej kontroli nad lekami stosowanymi w celach niezgodnych ze wskazaniami. Przykładem może tu być używanie preparatów zawierających *pseudoefedrynę* czy *dekstrometorfan* jako środków odurzających.

Polska apteka powinna w większym zakresie stać się miejscem, gdzie można uzyskać poradę fachową. W zbyt wielu miejscach farmaceuta jest przede wszystkim sprzedawcą leku. Nie wykorzystuje się w pełni jego wiedzy nabytej podczas studiów.

Z całą pewnością wymagałoby to przygotowania - prowadzenia w szerokim zakresie odpowiednich szkoleń, wygospodarowania w aptekach pomieszczeń, w których można byłoby bez obecności osób trzecich przeprowadzić wywiad z pacjentem.

Warto skorzystać z rozwiązań, które sprawdziły się w innych krajach, przyczyniając się do podniesienia jakości usług świadczonych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

*Na podstawie:*

<http://www.medsafe.gov.nz/consumers/PharmOnly.asp>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Standard\\_for\\_the\\_Uniform\\_Scheduling\\_of\\_Drug\\_and\\_Poisons](http://en.wikipedia.org/wiki/Standard_for_the_Uniform_Scheduling_of_Drug_and_Poisons)

[www.rpsqb.org.uk/pdfs/pomtopreclasslist.pdf](http://www.rpsqb.org.uk/pdfs/pomtopreclasslist.pdf)

## INFORMACJE RÓŻNE

### Ryzyko zaburzeń psychicznych/objawów maniakalnych u pacjentów leczonych atomoksetyną

Brytyjska agencja rejestracyjna MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) zwróciła fachowemu pracownikowi opieki zdrowotnej uwagę na ryzyko pojawienia się lub pogorszenie już występujących ciężkich zaburzeń psychicznych u pacjentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) leczonych *atomoksetyną*.

Informacja o leku powinna zostać uzupełniona o te nowe dane.

MHRA wskazała na następujące zagrożenia:

- u dzieci i młodzieży bez chorób psychicznych lub zachowań maniakalnych w wywiadzie terapia normalnymi dawkami *atomoksetyny* może wiązać się z rozwojem psychozy lub objawów maniakalnych takich jak halucynacje, urojenia, stan pobudzenia maniakalnego,
- jeżeli takie objawy wystąpią należy ocenić czy ich przyczyną może być stosowanie *atomoksetyny* i jeżeli stwierdzi się taki związek należy rozważyć zaprzestanie podawania tego leku
- istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie *atomoksetyną* może pogarszać już istniejące objawy maniakalne czy psychotyczne.

Na podstawie: *Reactions* z 14 marca 2009, No 1243, 3

### Atomoksetyna - uszkodzenie wątroby

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków otrzymała kolejnych 6

zgłoszeń o ciężkim uszkodzeniu wątroby u pacjentów leczonych *atomoksetyną*. Doniesienia te pochodzą z czasu, gdy w ulotce o leku zawarto ostrzeżenia o takiej możliwości (informacja pojawiła się w drukach w roku 2004). Przypadki opisane między styczniem 2005 r., a 19 marca 2008 dotyczyły 4 pacjentów płci męskiej i 2 żeńskiej - średnia wieku to 10, 5 roku (rozpiętość wieku 6-26 lat). Chorzy otrzymywali lek w dawce średnio 32,5 mg (od 10 do 80 mg). Średni czas od rozpoczęcia terapii do wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby to 62,5 doby (od 21 do 730 dni). Pięciu z tych pacjentów było leczonych w szpitalu. Jeden z mężczyzn z ADHD stosujących przez dwa lata *atomoksetynę* w dawce 80 mg/dobę i *metylfenidat* zmarł z powodu niewydolności nerek i wątroby. Wpływ *atomoksetyny* na zgon pacjenta jest niejasny.

Żaden z pacjentów nie wymagał transplantacji wątroby. Czterech chorych powróciło do zdrowia po przerwaniu leczenia.

Amerykańska agencja zaleciła lekarzom, by informowali swoich pacjentów o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza, w przypadku wystąpienia pierwszych oznak i objawów uszkodzenia wątroby. W przypadku wystąpienia żółtaczk lub wyników badań laboratoryjnych świadczących o uszkodzeniu wątroby, należy przerwać zażywanie *atomoksetyny* i nie powracać do jej stosowania.

Na podstawie: *Reactions* z 24 stycznia 2009 r, no 1236, 2

### Objawy maniakalne mogą być niepożądanym działaniem leków stosowanych w ADHD

Zgodnie z opinią wydaną po analizie zgłoszeń niepożądanych działań leków stosowanych w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, u niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy psychozy lub reakcji maniakalnych będące powikłaniami farmakoterapii.

Celem osób dokonujących przeglądu było scharakteryzowanie zaburzeń psychicznych u pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu ADHD.

Analiza objęła dane z badań klinicznych i dane porejestracyjne. Przeszukano bazę danych od 1 stycznia 2000 r. do 30 czerwca 2005 pod kątem identyfikacji przypadków psychoz i stanów maniakalnych towarzyszących lekom podawanym w ADHD. Poproszono także firmy farmaceutyczne by prowadziły podobne bazy o swoich lekach.

Zgodnie z danymi z 49 randomizowanych badań klinicznych, porównujących leki stosowane w ADHD wobec *placebo*, zgłoszenia przypadków psychoz i objawów maniakalnych dotyczyły wszystkich leków tej grupy z wyjątkiem leku o nazwie kodowej *SLI-381*, chociaż zgłoszenia takie pochodziły z badania otwartego, w którym stosowano *Adderall XR*.

W grupie zażywającej lek badany stwierdzono 11 przypadków stanów maniakalnych/psychoz. W odniesieniu do grupy zażywającej *placebo* nie stwierdzono takich objawów, biorąc pod uwagę ekspozycję 743 pacjento-lat i współ-

czynnik 1,48 na 100 pacjento-lat (95% 0,74-2,65).

Zgromadzono 865 opisów przypadków z monitorowania leków po ich wprowadzeniu do lecznictwa.

Wśród zgłoszeń są opisane przypadki ponownego zastosowania leku i wystąpienia takiej samej reakcji.

Nie zidentyfikowano żadnych czynników ryzyka. U około 90% pacjentów nie występowały przed stosowaniem leków - podobne do opisanych w czasie terapii - zaburzenia psychiczne. U małych dzieci, u których występowały halucynacje, najczęściej były to omamy wzrokowe lub dotykowe – węży, robaków lub insektów.

Autorzy przeglądu uznali, że możliwy jest związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem takich leków jak *metylfenidat*, *amfetamina/deksamfetamina*, *atomoksetyna*, a wystąpieniem zaburzeń psychicznych u niektórych pacjentów.

Prawie połowa zgłoszeń pochodzących z monitorowania po wprowadzeniu leków do obrotu dotyczy dzieci poniżej 10 roku życia.

By zmniejszyć niepokój pacjentów należy przed rozpoczęciem leczenia poinformować ich samych lub ich rodziców, że tego typu zaburzenia mogą wynikać z niepożądanych działań leku.

W badaniach analizowano reakcje po następujących lekach:

*SLI-381* [Adderall XR], *deksmetylfenidat* [Focalin i Focalin XR], *metylfenidat* [Concerta, Metadate CD, Ritalin LA], *atomoksetyna* [Strattera], *Daytrana metylfenidat* w systemie transdermalnym i *modafinil* [Provigil].

Komentarz redakcji czasopisma *Reactions*: Pediatriczny Komitet Doradczy Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków zalecił, by ostrzeżenia o możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych zamieścić w ulotkach leków stosowanych w ADHD.

*Na podstawie: Reactions z 7 lutego 2009, No 1238, 3*

### **Botox - działania niepożądane**

Firma Allergan wystosowała do kanadyjskich lekarzy komunikat na temat potencjalnych powikłań, jakie mogą towarzyszyć podaniu w iniekcji toksyny *botulinowej A*.

Monografia produktu Botox zawiera opis potencjalnych objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Część z nich może prowadzić do zgonu chorego. Opiszano m.in. trudności w połykaniu, osłabienie mięśni, zachłystowe zapalenie płuc, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy. Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni zalecić pacjentom i ich opiekunom niezwłocznie zwrócić się o pomoc do lekarza, gdy pojawią się trudności w połykaniu, oddychaniu lub mówieniu. Preparaty Botox i Botox Cosmetic należy podawać tylko w zalecanych dawkach i z rekomendowaną częstością. Powinni je podawać lekarze o odpowiednich kwalifikacjach. Z wyjątkową ostrożnością należy odnosić się do pacjentów z już istniejącymi chorobami neurologicznymi, trudnościami w połykaniu.

*Na podstawie: Reactions z 24 stycznia 2009, No 1236, 2*

### **Australia – niepożądane działania toksyny botulinowej**

Od roku 1994 australijska agencja - The Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) otrzymała 45 zgłoszeń o niepożądanych działaniach towarzyszących stosowaniu *toksyny botulinowej*. Żaden z opisanych przypadków nie zakończył się zgonem pacjenta. Opisy dotyczyły 9 mężczyzn i 36 kobiet, średnia wieku 45 lat (od 2 do 79 lat). Pięć zgłoszeń dotyczyło dzieci poniżej 10 roku życia. W 16 przypadkach wymieniono jako reakcję niepożądaną osłabienie mięśni w pobliżu miejsca wstrzyknięcia lub w miejscach odległych, w 10 przypadkach rumień i inne reakcje alergiczne, w 6 podwójne widzenie, w 4 uczucie zmęczenia. W 16 przypadkach stwierdzono całkowite ustąpienie objawów. W pozostałych przypadkach w momencie zgłaszania przypadku reakcje jeszcze nie ustąpiły lub stan ten nie był znany osobie zgłaszającej. Nadesłano przypadki, w których reakcje niepożądane utrzymywały się od 1 miesiąca do 1 roku.

Obok prawidłowej techniki iniekcji, dobrej znajomości anatomii związanej ze specyficznymi wskazaniami dla stosowania *toksyny botulinowej* ważne dla bezpieczeństwa stosowania tego leku jest rozpoczynanie leczenia od najniższych skutecznych dawek i podawanie jej najrzadziej jak to możliwe.

*Na podstawie: Reactions z 7 lutego 2009 r., No 1238, 2*

### **Badania bezpieczeństwa leków pediatrycznych**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zawiadomiła, że rozpoczynają się badania mające

na celu ocenę wpływu leków znieczulających i uspokajających stosowanych w anestezjologii i leków na rozwój zdolności poznawczych u małych dzieci. Agencja spodziewa się pierwszych rezultatów tych badań za 2 lata.

W badaniach na młodych zwierzętach wykazano, że niektóre leki znieczulające i leki uspokajające mogą powodować zaburzenia pamięci i uczenia się oraz zmiany neurodegeneracyjne w ośrodkowym układzie nerwowym. Brak jest dostatecznych danych, czy podobny wpływ mogłyby wywrzeć te leki na ludzi.

W badaniach weźmie udział 5 instytucji:

The International Anesthesia Research Society in Cleveland, Ohio

Children's hospital at Harvard University, Boston

Arkansas Children's Hospital Research Institute in Little Rock, Arkansas

Columbia University in New York

Mayo Clinic in Rochester, Minnesota.

The FDA's National Center for Toxicological Research będzie oceniać osłabienie zdolności/funkcji umysłowych u naczelnich poddanych działaniu leków znieczulających oraz będzie rozwijać nieinwazyjne metody obrazowania do pomiaru zmian strukturalnych w mózgu.

*Na podstawie: Reactions z 11 marca 2009, No.1244*

### **Cefaklor - ryzyko wystąpienia reakcji podobnej do choroby posurowiczej**

Ośrodek australijski przypomniał fachowemu pracownikom ochrony

zdrowia o możliwości wystąpienia reakcji przypominającej chorobę posurowiczą w czasie stosowania *cefakloru*. Ośrodek otrzymuje rocznie około 10 zgłoszeń takich przypadków. Reakcja obejmuje rumień, w tym rumień wielopostaciowy lub wysypkę, z lub bez obrzęku naczynioruchowego, zapalenie stawów, bóle stawowe. Dolegliwościom może towarzyszyć gorączka. Reakcja taka występuje rzadko, częściej pojawia się u dzieci i po drugim lub kolejnym podaniu antybiotyku. Objawy najczęściej pojawiają się po kilku dniach od rozpoczęcia antybiotykoterapii, zwykle ustępują po kilku dniach od przerwania leczenia. Reakcja może się jednak rozwinąć po 7 do 21 dobach po zakończeniu stosowania *cefakloru*.

*Na podstawie: Reactions z 11-18 kwietnia 2009, No 1247/1248, 3.*

### **Wady wrodzone a stosowanie kwasu walproinowego**

Od roku 1980 ośrodek australijski zgromadził 72 zgłoszenia wad wrodzonych u noworodków, których matki leczono *kw asem walproinowym*.

Osiemnaście zgłoszeń dotyczyło tylnego rozszczepu kręgosłupa, 4 rozszczepu kręgosłupa z przepukliną oponową, 13 mnogich wad, głównie obejmujących ośrodkowy układ nerwowy. Większość kobiet otrzymywała  *kwas walproinowy* jako lek przeciwpadaczkowy. Dwie kobiety, które urodziły dzieci - jedna z tylnym rozszczepem kręgosłupa, druga - z rozszczepem kręgosłupa z przepukliną oponową otrzymywały  *kwas walproinowy* z powodu choroby dwubiegunowej.

Kobiety w wieku rozrodczym, którym zaleca się stosowanie  *kwa-*

*su walproinowego* powinno się informować o potencjalnym działaniu teratogennym tego leku.

*Na podstawie: Reactions z 11-18 kwietnia 2009 r., No 1247/1248, 3*

### **Zagrożenie samobójstwami u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zdecydowała, że ulotki leków przeciwpadaczkowych powinny zostać uzupełnione o ostrzeżenie o możliwości wystąpienia myśli i zachowań samobójczych związanych ze stosowaniem leków tej grupy.

Firmy produkujące te leki zostały poproszone o przedstawienie oceny ryzyka i planu jego zmniejszenia, w tym opracowania przewodnika dla pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe. Przewodnik będzie rozdawany pacjentom, ich rodzinom i opiekunom przy wydawaniu leków.

Pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe należy wnikliwie obserwować, zwracając uwagę na objawy nagłego pojawienia się lub pogorszenia się depresji, myśli i zachowań samobójczych lub zmian nastroju czy odmiennego zachowania.

*Na podstawie: Reactions z 10 stycznia 2009, No 1234,2*

### **Dane o lekach przeciwpadaczkowych z Holandii**

Do 6 marca 2008 r. ośrodek Lareb (the Netherlands Pharmacovigilance Centre) otrzymał 15 zgłoszeń o myślach i próbach samobójczych u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe.

Lareb analizował przypadki z monitorowania spontaniczne-



go, by przekonać się, czy dane zebrane przez FDA znajdują potwierdzenie.

Zdaniem agencji zagrożenie samobójstwami związane jest z wieloma lekami przeciwpadaczkowymi, najwięcej zgłoszeń (6 przypadków) dotyczyło *lewetiracetamu*. W niektórych przypadkach o wywołanie reakcji podejrzewano więcej niż jeden lek. W bazie danych WHO zgromadzono zgłoszenia dotyczące wielu leków przeciwpadaczkowych, z wyłączeniem *fenytoiny*, *prymidonu*, *karbamazepiny* i *pregabliny*. Za leki, które w największy sposób zwiększają ryzyko samobójstw uważane są: *gabapentyna*, *klozapina* i *lewetiracetam*.

Na podstawie: *Reactions* z 28 lutego 2009 r, No 1241

### Tiazolidynodiony – ryzyko złamania kości u kobiet

Jak wynika z meta analizy - długie leczenie chorych z cukrzycą typu 2 pochodnymi *tiazolidynodionu* prawdopodobnie podwaja ryzyko złamań u kobiet.

W celu oszacowania zagrożenia badacze przeprowadzili przegląd i poddali analizie dane z 10 randomizowanych, kontrolowanych, trwających co najmniej rok badań klinicznych, obejmujących 13 715 chorych i dane z dwóch badań obserwacyjnych, w których porównywano ryzyko złamań kości u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych lub nieleczonych pochodnymi *tiazolidynodionu*.

Połączone dane z badań klinicznych wskazują na znaczący wzrost ryzyka złamań związanych ze stosowaniem *tiazolidynodionu*, w porównaniu do grupy kontrolnej (iloraz szans 1,45; 95% CI 1,18, 1,79).

Zbiornicze dane z pięciu badań z analizą ryzyka złamań w zależności od płci, wskazują na znamienny wzrost ryzyka złamań u kobiet (2,23; 1,65, 3,01), bez wzrostu ryzyka dla mężczyzn - w porównaniu z grupą kontrolną.

Analiza wyników dwóch badań obserwacyjnych wskazała na taką samą tendencję - wzrost ryzyka złamań u chorych leczonych pochodnymi *tiazolidinedionu*, szczególnie u kobiet - w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie gęstości kości pokazało znaczne jej zmniejszenie w kości biodrowej i kręgosłupie lędźwiowym kobiet zażywających leki z tej grupy.

Na podstawie; *Reactions* z 31 stycznia 2009, No 1237,2

### Pioglitazon - profil reakcji niepożądanych

Z przeprowadzonych w Kanadzie wielośrodkowych, otwartych, trwających dwa lata badań obserwacyjnych wynika, że *pioglitazon* jest dobrze tolerowany, częstość występowania niewydolności serca i obrzęku płuc jest mała. Uzyskane wyniki są spójne z danymi z piśmiennictwa. Badanie objęło pacjentów z cukrzycą typu 2, rekrutowanych do badania po wizycie u lekarza rodzinnego. Chorych podzielono na grupy:

- pacjentów, którym właśnie przepisano *pioglitazon* oraz pacjentów kontynuujących leczenie *pioglitazonem* (1527 osób),
- pacjentów, którym właśnie zalecono lub kontynuujących leczenie innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (291 osób).

Średni czas leczenia uczestników badania wynosił 684 dni, średnia dobowo dawka *pioglitazonu* to 28,6 mg.

Obrzęki obwodowe, obrzęk płuc, niewydolność serca, zwiększenie masy ciała występowały częściej u pacjentów leczonych *pioglitazonem*, w porównaniu do pacjentów zażywających leki przeciwcukrzycowe, nie należące do grupy *tiazolidinedionu*.

Współczynnik występowania reakcji niepożądanej

Reakcja niepożądana	Lek porównawczy (n=291)	Pioglitazon (n=1527)
Obrzęki obwodowe	48 (16,6)	383 (25,1)
Obrzęk płuc	2 (0,7)	20 (1,3)
Niewydolność serca	4 (1,4)	37 (2,4)
Zwiększenie masy ciała	107 (36,8)	757 (49,6)

Pacjenci pytani jak kłopotliwi są w ich ocenie reakcje niepożądane odpowiadali w następujący sposób:

- 370 z 455 chorych (81,3%) leczonych *pioglitazonem* oraz 59 z 70 chorych (84,2%) zażywających inne leki uznało zwiększenie masy ciała jako mało lub średnio kłopotliwe.
- skrócenie oddechu związane z wysiłkiem za mało lub średnio kłopotliwe uznało 157 z 174 pacjentów (90,2%) z grupy leczonej *pioglitazonem* oraz 25 z 32 pacjentów (78,1%) z grupy zażywającej inne leki przeciwcukrzycowe.

Badanie finansowała firma Eli Lilly Canada.

Na podstawie: *Reactions* z 4 kwietnia 2009 r., No 1246, 3

### Pioglitazon - uaktualnienie informacji o leku w Kanadzie

Władze kanadyjskie zaleciły uaktualnienie informacji

o leku Actos (*pioglitazone*) w odniesieniu do danych dotyczących powikłań krążeniowych.

Obecnie w informacji znajduje się ostrzeżenie, że preparatu Actos nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością serca (bez względu na stopień zaawansowania) oraz że *pioglitazonu* nie należy podawać łącznie z *metforminą* i pochodnymi *sulfonylomocznika*. Pacjent z objawami niewydolności serca, szybką utratą masy ciała, potami, osłabieniem lub skróceniem oddechu powinien niezwłocznie poinformować o tym lekarza sprawującego nad nim opiekę.

Na podstawie: *Reactions* z 10 stycznia 2009, No 1234,3

### **Diklofenak, celekoksib, rofekoksib a nagłe zatrzymanie akcji serca**

Analizowano dane z duńskiego rejestru (Danish Cardiac Arrest Register) z lat 2001-2004, obejmujące 13 051 pacjentów, u których wystąpiło pozaszpitalne zatrzymanie akcji serca.

Zidentyfikowano 4954 pacjentów (38%), którzy w ciągu 30 dni przed zatrzymaniem akcji serca stosowali preparaty z grupy *niesteroidowych* leków przeciwzapalnych, w tym *diklofenak* - 8,7%, *celekoksib* - 5,3%, *rofekoksib* - 5,3%, *ibuprofen* - 16,9% i *naproksen* - 1,6%.

Wyniki wskazują na znaczący, zależny od dawki wzrost ryzyka zatrzymania akcji serca związanego ze stosowaniem *diklofenaku*, *celekoksibu* i *rofekoksibu*, ale nie *ibuprofenu* i *naproksenu*.

Na podstawie: *Reactions* z 4 kwietnia 2009 r., No 1246, 4

### **Współistniejące choroby a nie-zaawansowany wiek – przyczyna ponownej hospitalizacji, której powodem są niepożądane działania leków**

Zgodnie z danymi australijskimi przyczyna konieczności powtórnego przyjęcia pacjenta do szpitala jest w większym stopniu uwarunkowana współtowarzyszącymi chorobami niż podeszłym wiekiem pacjentów (powyżej 60 lat).

Przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe, obejmujące 28 548 pacjentów w wieku równym lub powyżej 60 lat, którzy byli hospitalizowani z powodu niepożądanych działań leków. W ciągu 3 lat, jakie objęła obserwacja 5056 chorych zostało ponownie przyjętych do szpitala z powodu wystąpienia niepożądanych działań leków.

W porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono współtowarzyszących chorób, pacjenci z niewydolnością serca, cukrzycą, chorobami naczyń obwodowych, przewlekłymi chorobami płuc, chorobami reumatologicznymi, chorobami wątroby, nerek, chorobami nowotworowymi częściej byli powtórnie hospitalizowani. Chorzy z demencją i paraplegią byli rzadziej ponownie hospitalizowani – prawdopodobnie (jak sądzą badacze) z powodu ściślejszego nadzoru lekarskiego.

Na podstawie: *Reactions* z 24 stycznia 2009, No 1236,4

### **Zalecenia do stosowania metylfenidatu u dzieci**

Komitet naukowy CHMP (the Committee for Medicinal Products for Human Use) uznał, że *metylfenidat* jest lekiem, który można

stosować u dzieci, po ukończeniu 6 roku życia i młodzieży z ADHD. Komitet podkreślił konieczność oceny pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i ściślejszej jego obserwacji, by podawanie *metylfenidatu* było możliwie bezpieczne.

CHMP dokonał przeglądu informacji związanych z ryzykiem stosowania tego leku – dotyczących zaburzeń sercowo naczyniowych, krążenia mózgowego, zaburzeń psychicznych, wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe.

Po analizie danych komitet oświadczył, że nie ma potrzeby nakładania nagłych ograniczeń w odniesieniu do stosowania produktów zawierających *metylfenidat*.

Informacja o leku powinna zawierać następujące wskazówki:

- przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, czy pacjent nie ma problemów z ciśnieniem tętniczym lub częstością akcji serca, czy istnieje obciążenie rodzinne tego typu chorobami.

U pacjentów z powyższymi zaburzeniami nie wolno rozpoczynać leczenia bez konsultacji ze specjalistą (dokonania specjalistycznej oceny).

- W czasie leczenia należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze i szybkość tętna,
- w każdym przypadku leczenie trwające powyżej jednego roku należy przerwać by ocenić czy jego kontynuacja jest potrzebna,
- przed i w trakcie leczenia należy oceniać stan pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych,
- należy monitorować wzrost i masę ciała leczonych pacjentów.

Na podstawie: *Reactions* z 31 stycznia 2009 r., No 1237, 3

## Xigris – bezpieczeństwo stosowania

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków dokonuje wspólnie z firmą Lilly, producentem preparatu Xigris (*drotrecogin-alfa*) oceny przypadków krwawień i zgonów u pacjentów z ciężką sepsą (*systemic inflammatory response syndrom-SIRS*, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej) leczonych tym lekiem.

Agencja jest świadoma wyników niedawno przeprowadzonych badań wskazujących na zwiększone ryzyko krwawień i zgonów u pacjentów z sepsą, obciążonych przed leczeniem preparatem Xigris czynnikami ryzyka krwawień.

Retrospektywne badanie polegało na analizie danych 73 chorych leczonych preparatem Xigris. Ciężkie krwawienia wystąpiły u 35% pacjentów (7/20), obciążonych czynnikami ryzyka krwawień w porównaniu z 3,8% (2/53) nie obciążonych takimi czynnikami. W grupie pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka krwawień wystąpiło więcej zgonów, w porównaniu do grupy pozbawionej tych czynników (65% vs 24,5%).

Wyniki badań są spójne z informacją o leku. Aktualna ulotka dla pacjentów dla preparatu Xigris zawiera ostrzeżenie, że najczęstszym ciężkim powikłaniem związanym ze stosowaniem leku jest krwawienie. W informacji podano także jakie czynniki ryzyka należy wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leku. W przeciwwskazaniach podano liczne stany kliniczne, w których krwawienie może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych lub zgonu.

Na podstawie: *Reactions z 14 lutego 2009 r., No 1239, 2*

## Metoklopramid - ostrzeżenia w „czarnej ramce”

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków uznała, że ostrzeżenia dotyczące stosowania *metoklopramidu* powinny zostać uzupełnione o dodanie w czarnej ramce (zamieszczanej na początku charakterystyki produktu leczniczego) informacji o ryzyku wystąpienia późnych dyskinez w wyniku długiego stosowania tego leku.

*Metoklopramid* jest antagonistą receptora dopaminergicznego, który stosuje się w celu przyspieszenia perystaltyki żołądka i jelit, w różnych stanach chorobowych.

Produkt oryginalny - Reglan firmy Schwarz Pharma (UCB) produkowany jest w formie zwykłych tabletek i tabletek rozpadających się w jamie doustnej.

Doustne roztwory *metoklopramidu* i lek w postaci iniekcji stosuje ponad 2 miliony Amerykanów.

Wytwórcy leku zostali poproszeni o wdrożenie działań zmniejszających ryzyko. Pacjentów należy zaopatrzyć w przewodnik z informacjami o ryzyku związanym z terapią. Z opublikowanej ostatnio przez FDA analizy wynika, że *metoklopramid* należy do leków, które najczęściej wywołują zaburzenia chodu.

Pacjenci i ich lekarze powinni wiedzieć, że przewlekłe stosowanie *metoklopramidu* może wywołać późne dyskinezy, charakteryzujące się ruchami mimowolnymi, powtarzanymi ruchami kończyn, cmokaniem, grymasami twarzy, wysuwaniem języka, szybkimi ruchami gałek ocznych, mrużeniem, marszczeniem i wykrzywianiem warg, upośledzonymi ruchami palców. Objawy te bywają często nieodwracalne i nie wiadomo jak je leczyć.

U niektórych chorych objawy zmniejszają się po przerwaniu leczenia *metoklopramidem*. Ulotka dla pacjentów zawiera ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia późnych dyskinez. Obecne zmiany dotyczą czasu podawania i ilości dawek, które otrzymują pacjenci. Chorzy w podeszłym wieku, szczególnie kobiety obciążone są większym ryzykiem wystąpienia tych powikłań. Zaleca się, by czas leczenia nie przekraczał 3 miesięcy. FDA ocenia, że około 20% chorych zażywa *metoklopramid* dłużej niż 3 miesiące. Tej grupy pacjentów dotyczą w większości zgłoszenia o rozwoju późnych dyskinez.

Przewlekłe stosowanie *metoklopramidu* powinno być zakazane, z wyjątkiem nielicznych przypadków, gdy korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

Na podstawie: *Scrip z 7 marca 2009, No 124, 2 oraz z 13 marca 2009 r., 24.*

## Stosowanie leków przeciwkaszlowych u dzieci

Agencja brytyjska zapowiedziała podjęcie nowych kroków zmierzających do bezpieczniejszego stosowania leków przeciwkaszlowych i leków stosowanych w przeziębieniu u dzieci.

Z dokonanego przez agencję brytyjską przeglądu danych wynika, że brak „mocnych dowodów, że te leki działają u dzieci poniżej 2 lat”. Mogą one natomiast wywoływać działania niepożądane takie jak reakcje alergiczne, wpływ na sen, omamy.

Agencja brytyjska zdecydowała, że część z leków nie powinna być dłużej stosowana u dzieci poniżej 6 lat. Dotyczy to leków obkurczających.

jących błonę śluzową nosa (*pseudoefedryna, efedryna, fenylefryna, oksymetazolina, ksylometazolina*), leków przeciwhistaminowych (*difenhydramina, chlorfenamina, bromfeniramina, prometazyna, triprolidyna, doksylamina*) leków przeciwkaszlowych (*dekstrometorfan, polkodina*), leków wykrztuśnych (*guaifenezyna, ipekakuana*).

W odniesieniu do 36 leków podjęto decyzję o:

- wycofaniu ich stosowania u młodszych dzieci, a więc usunięciu z ulotki dla pacjenta wskazówek dotyczących dawkowania dla dzieci poniżej 6 lat.
- leki te będą przeznaczone dla dzieci starszych w wieku 6-12 lat. Produkty te będą dostępne wyłącznie w aptekach, z załączoną informacją na opakowaniu, a ich kupno ma być połączone z poradą farmaceuty. W tej grupie lekowej powyższe leki powinny być traktowane jako leczenie drugiego rzutu w odniesieniu do leczenia standardowego i nie powinno trwać dłużej niż 5 dni,
- wszystkie produkty w postaci płynnej, włączając w to produkty stosowane także przez dorosłych pacjentów powinny być zaopatrzone w zamknięcie zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci.

Produkty ze zmienioną informacją zostaną wprowadzone na jesieni 2009 r.

Na podstawie: *Scrip* z 7 marca 2009 r oraz 13 marca 2009 r., 2

### Stosowanie leków w ciąży

Jak wynika z danych z 2004 r., zgromadzonych we włoskiej bazie (Regione Emilia-Romagna),

dużo kobiet zażywa w czasie ciąży leki dostępne z przepisu lekarza, w tym leki, których nie wolno lub bezwzględnie nie wolno stosować w ciąży (kategoria bezpieczeństwa stosowania w ciąży D oraz X).

Przeprowadzono badanie retrospektywne, w którym wzięto pod uwagę dane z roku 2004 o kobietach, rodzących w tym czasie dzieci w szpitalach tego rejonu.

Spśród 33 343 rodzących kobiet 70% leczonych było w czasie ciąży co najmniej 1 lekiem dostępnym z przepisu lekarza, a 48% z nich stosowało co najmniej 1 lek oprócz witamin i składników mineralnych. Pięćset osiem kobiet (2%) otrzymało lek kategorii D, a 292 kategorii X. Siedem procent, czyli 2207 kobiet stosowało lek, którego bezpieczeństwa stosowania w ciąży nie określono (brak klasyfikacji).

Na podstawie: *Reactions* z 17 stycznia 2009, No 1235, 3.

### Leki neuroleptyczne – zwiększone ryzyko zgonów u chorych z demencją?

Długie stosowanie leków neuroleptycznych może podwoić ryzyko przedwczesnej śmierci u pacjentów – jak wynika z badań przeprowadzonych z użyciem placebo, opublikowanych w brytyjskim czasopiśmie *The Lancet Neurology*.

Obserwacją objęto 165 osób z chorobą Alzheimera, przebywających w domu opieki. Pacjenci stosowali w przeszłości neuroleptyki, nadal je zażywali lub zamiast leku zaczęli otrzymywać placebo. Po dwóch latach żyło więcej chorych zażywających placebo w porównaniu do pacjentów leczonych neuroleptykami (71% vs 46%).

Po trzech latach żyła mniej niż jedna trzecia chorych zażywających neuroleptyki, w porównaniu z ponad dwiema trzecimi chorych z grupy placebo. Badacze zwracali uwagę, że leki tej grupy można stosować przez krótki czas i tylko u niektórych pacjentów z nasiloną agresją. Należy pamiętać, że okresy agresji u demencyjnych pacjentów w większości przypadków mogą minąć bez leczenia. Wyniki badania wskazują na konieczność rezygnacji z długiej i niepotrzebnej terapii lekami tej grupy.

Na podstawie: *Reactions* z 28 lutego 2009 No 1241

### Neuroleptyki i hipotermia

Do 11 marca 2008 r. ośrodek holenderski Lareb (the Netherlands Pharmacovigilance Centre) otrzymał 16 zgłoszeń o hipotermii, związanych ze stosowaniem neuroleptyków. Po 6 przypadków dotyczyło pipamperonu i risperidonu. W bazie WHO zgromadzono 480 opisów przypadków hipotermii związanej z neuroleptykami.

W analizie nie wzięto pod uwagę preparatów litu. Nie znaleziono specyficznych podgrup farmakologicznych, częściej wywołujących hipotermię. Pięćdziesiąt pięć procent zgłoszeń dotyczyło nowych leków, głównie risperidonu. Przypadki dotyczące tego leku stanowiły 27% wszystkich zgłoszeń. Zauważalnie dużo przypadków związanych było ze stosowaniem pipamperonu (iloraz szans 24,6; 95% CI 13,2 46,1).

Na podstawie: *Reactions*, 26 lutego 2009, No 1241

### Bisfosfoniary i łysienie

Do 5 marca 2008 holenderski ośrodek Lareb (the Netherlands Pharmacovigilance Centre) otrzymał 53 zgłoszenia o łysieniu związanym z podawaniem *bisfosfonianów*. Większość z nich dotyczyła *kwasy alendronowego* (60%) i *kwasy rizedronowego* (26%). Spośród zgłoszeń o *kwasy alendronowym* – 18 przypadków dotyczyło zażywania leku w dawce 70 mg/tydzień. Łysienie występowało u kobiet w wieku 54 - 78 lat (średnia wieku 67 lat). Reakcja pojawiała się średnio po 13 tygodniach leczenia. Czternaście przypadków dotyczyło stosowania *kwasy alendronowego* w dawce 10 mg/dobę. Średni wiek pacjentek wynosił 60 lat, czas po którym pojawiało się łysienie - 9 tygodni.

Podobnie z 14 zgłoszeń po *kwasy rizedronowym* - 10 przypadków związanych było ze stosowaniem leku w dawce 35mg/tydzień, z tego 9 przypadków dotyczyło kobiet w wieku 31 - 81 lat (średnia wieku 59 lat). Czas, po którym ujawniała się reakcja to średnio 17 tygodni ( od 1 dnia do 1 roku). Cztery zgłoszenia dotyczyły stosowania leku w dawce 5 mg/dobę. Łysienie wystąpiło u 3 kobiet i 1 mężczyzny po 4 - 5 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Średni wiek chorych to 58 lat.

Łysienie nie jest objawem niepożądanym opisanym w holenderskiej charakterystyce produktu leczniczego *kwasy alendronowego* czy *kwasy rizedronowego*.

Na podstawie: *Reactions*, z 28 lutego 2009, No 124,4

### Bisfosfoniary i nietypowe złamania kości

Po przeglądzie europejskich

danych na temat nietypowych złamań kości, związanych ze stosowaniem *bisfosfonianów* - brytyjska agencja MHRA przekazała następujące informacje i zalecenia fachowym pracownikom opieki zdrowotnej:

- większość przypadków nietypowych złamań kości opisywano po długim stosowaniu *kwasy alendronowego*. Czas ten wynosił od 18 miesięcy do 10 lat.
- u pacjentów zażywających *kwasy alendronowy* złamania występowały po minimalnym urazie lub bez urazu. Niektórzy chorzy odczuwali ból przez tygodnie lub miesiące przed złamaniem. Należy badać tę kość udową, która nie uległa złamaniu.
- stosowanie *kwasy alendronowego* należy przerwać w przypadku wystąpienia złamania. Ewentualne ponowne podanie leku musi poprzedzić ocena korzyści ze stosowania w odniesieniu do ryzyka.
- informacja o leku zostanie uzupełniona o ostrzeżenia o nietypowych złamaniach.
- dane o *bisfosfonianach* innych niż *kwasy alendronowy* są zbyt ograniczone, by potwierdzić związek przyczynowo-skutkowy z atypowymi złamaniemi i terapią. Związku tego nie można jednak wykluczyć.

Ryzyko atypowych złamań związane ze stosowaniem *bisfosfonianów* będzie ściśle monitorowane.

Na podstawie: *Reactions* z 14 marca 2009 r, No 1243, 4

## NOWE DONIESIENIA DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KLOPIDOGRELU

Mirostław Gospodarczyk

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**K**lopidogrel jest inhibitorem agregacji płytek nie wpływającym na przemianę fibrynogenu w włóknik i protrombiny w trombinę (inny mechanizm działania niż heparyny) i jest stosowany u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej z objawową, rozpoznaną miażdżycą tętnic obwodowych:

- u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni),
- z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy),
- u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym,
  - bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) - w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,
  - z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, gdy pacjenci leczeni są zachowawczo i kwalifikują się do leczenia trombolitycznego.

Klopidogrel jest prolekiem. Aktywny metabolit, pochodna *tiolowa*, powstaje przez utlenienie *klopidogrelu* do *2-oksoklopidogrelu* i dalszą hydrolizę. Etap utlenienia jest regulowany przede wszystkim przez izoenzymy 2B6 i 3A4 cytochromu P-450 i w mniejszym

stopniu przez 1A1,1A2 i 2C19 w hepatocytach wątroby. Aktywny metabolit *tiolowy*, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi i hamuje ich agregację.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (US FDA) udostępniła na swych stronach internetowych komunikat wstępny, w którym informuje, że w pewnych grupach pacjentów skuteczność *klopidogrelu* jest mniejsza niż w innych. Za najbardziej prawdopodobne przyczyny zmniejszonej skuteczności klinicznej uznano różnice genetyczne wpływające na szybkość metabolizmu *klopidogrelu* i syntezy czynnego metabolitu (1,2) lub interakcje z innymi lekami (3). Doniesienia nie są jednoznaczne, ale niektóre z nich wskazują, że inhibitory pompy protonowej (IPP) mogą hamować metabolizm *klopidogrelu*. Leczenie *klopidogrelem* jest często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) lub niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ) związane z występowaniem działań niepożądanych: krwotok żołądkowo-jelitowy, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie żołądka, wymioty, nudności.

W celu zmniejszenia nasilenia lub ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych IPP są bardzo często podawane pacjentom leczonych *klopidogrelem*.

Agencja amerykańska uważa, że aby zidentyfikować czynniki genetyczne i możliwe interakcje zmniejszające skuteczność kli-

niczną *klopidogrelu* należy zebrać i ocenić możliwie jak najwięcej danych, także pochodzących z badań porejestracyjnych. Dyrektor działu farmakologii klinicznej US-FDA stwierdza, że aktualne dostępne dane są niewystarczające, aby zaproponować odpowiednie zmiany w drukach informacyjnych produktu Plavix. Do czasu uzyskania odpowiednich danych Agencja amerykańska zaleca, aby u każdego pacjenta leczonego *klopidogrelem* rozważyć, czy jednocześnie podawanie inhibitora pompy protonowej jest rzeczywiście konieczne.

Firmy Bristol-Myers Squibb i Sanofi-Aventis deklarują gotowość do przeprowadzenia odpowiednio zaprojektowanych badań; ich szczegóły nie są znane.

Pełny tekst wstępnego komunikatu jest dostępny na stronie internetowej [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/clopidogrel\\_bisulfate.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm)

Bezpośrednim konkurentem *klopidogrelu* jest *prasugrel* (produkt leczniczy Efient) firmy Lilly, który w marcu 2009 r. Decyzją Komisji Wspólnot Europejskich uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach członkowskich, ale jeszcze nie uzyskał akceptacji US-FDA\*.

Europejska Agencja Leków (EMA) również analizuje doniesienia związane z mniejszą skutecznością *klopidogrelu* w niektórych grupach pacjentów, ale nie wydała żadnego oświadczenia i przyjęła postawę wyczekującą.

Niezależnie od powyższego komunikatu, styczniowe wydanie *The New England Journal of Medicine* zawiera omówienie dwóch badań (4,5) dotyczących związku między polimorfizmem genetycznym cytochromu P-450, stężeniami aktywnego metabolitu *klopidogrelu* w surowicy i skuteczności leczenia *klopidogrelem*. Pierwsze badanie było sponsorowane przez producenta leku alternatywnego dla *klopidogrelu* i składało się z dwóch części. W pierwszej, wśród 162 zdrowych ochotników badano związek między ekspresją genów wpływających na aktywność cytochromu P-450, stężeniami aktywnego metabolitu w surowicy i działaniem przeciwaagregacyjnym leku. W drugiej części oceniano skuteczność kliniczną *klopidogrelu* wśród 1477 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, przy czym w analizie uwzględniono różnice genetyczne i związane z nimi zmiany aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (badanie „*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38.*)

Około 30% zdrowych ochotników było nosicielami allelu powodującego zmniejszenie aktywności izoenzymu 2C19, w tej grupie stężenia aktywnego metabolitu *klopidogrelu* były o 32,4% mniejsze ( $p < 0,001$ ) i jednocześnie całkowita aktywność przeciwaagregacyjna była o 9% mniejsza ( $p < 0,001$ ) niż u zdrowych ochotników, którzy nie byli nosicielami tego allelu.

U nosicieli allelu w badaniu TRITON-TIMI 38 wykazano większe o 53% ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego badania, które określono jako zgon z po-

wodu incydentu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, niż u pacjentów nie będących nosicielami [12,1% vs 8,0%, ryzyko względne dla nosicieli 1,53, przy przedziale ufności (CI) = 95%].

Ryzyko względne wystąpienia zatoru w obrębie stentu u nosicieli allelu jest ponad trzykrotnie większe (3,09) niż u pacjentów, którzy nie są nosicielami (2,6% vs 0,8%; CI = 95%, ryzyko względne od 1,19 do 8,00;  $P = 0,02$ ).

Dane wykorzystane w drugim badaniu pochodzą z francuskiego, narodowego rejestru pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych *klopidogrelem*.

Do badania włączono 2208 pacjentów i oceniono znaczenie związku między nosicielstwem różnych rodzajów alleli wpływających na absorpcję (ABCB1), aktywność metaboliczną warunkującą powstanie aktywnego metabolitu (CYP3A5, CYP2C19) i aktywność biologiczną *in vivo* (P2RY12, ITGB3) i ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, udaru lub zawału serca nie zakończonego zgonem. Wymienione punkty końcowe oceniano przez jeden rok od interwencji rozumianej jako leczenie *klopidogrelem*. W czasie obserwacji z powodu zawału serca zmarło 225 pacjentów, u 95 wystąpił zawał serca lub udar, który nie spowodował zgonu.

U nosicieli jednego nieczynnego spośród dwóch alleli kodujących aktywność izoenzymu CYP2C19 częściej niż u nienosicieli występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe (21,5% vs 13,3%; skorygowane ryzyko względne - 1,98; CI = 95%).

W badanej grupie, u 1535 pacjentów wykonano przezskórną interwencję dotyczącą tętnic wieńco-

wych (PTCA). U nosicieli dwóch nieczynnych alleli kodujących aktywność izoenzymu CYP2C19 stwierdzono 3,58x większe ryzyko względne (CI = 95%; ryzyko względne od 1,71 do 7,51) wystąpienia zdarzeń naczyniowo-sercowych niż u pacjentów z czynnymi allelami.

\* W lipcu 2009 r. *Prasugrel (Effient firmy Eli Lilly)* uzyskał akceptację FDA na rynek USA. *Przyp. Red. W. Łuszczyńska*

#### Piśmiennictwo:

1. Frere C et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 101:1088-93.
2. Trenk et al. Cytochrome P450 2C19 681G A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925-34
3. Gilard M et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:256-60.
4. Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Sandra L. Close, Ph.D. et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel *The New England Journal of Medicine*, Volume 360, January 22, 2009, Number 4
5. Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D. et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events; *The New England Journal of Medicine*, Volume 360, January 22, 2009, Number 4