

## BIULETYN LEKÓW NR 3, 4/2010

Redaguje Zespół:

Anna Arcab, Magdalena Budny, Mirosław Gospodarczyk, Agata Maciejczyk, Magdalena Marcinkowska, Magdalena Tarkowska, Monika Trojan, Katarzyna Ziółkowska

### ANALIZA SZCZEGÓLNYCH PRZYPADKÓW DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Rozpatrując opis pojedynczego przypadku niepożądanego działania leku (ndl) zwykle trudno udowodnić istnienie związku przyczynowo-skutkowego między jego zastosowaniem, a obserwowanymi u pacjenta reakcjami.

Czasem udaje się jednak wyodrębnić sytuacje, gdy jest to możliwe. Są to zwykle charakterystyczne, specyficzne dla danego leku reakcje. Pomocna bywa możliwość wykonania badania diagnostycznego, które w obiektywny sposób potwierdza lub wyklucza powstanie nieprawidłowości.

Na uwagę zasługują co najmniej 4 kategorie ndl, które można skojarzyć z lekiem, nie dokonując sformalizowanej oceny.

1. odkładanie się leku lub jego metabolitów w przestrzeni wewnątrz lub zewnątrz komórkowej,
2. specyficzna lokalizacja zmian lub charakterystyczny rodzaj uszkodzenia,
3. zaburzenia funkcji fizjologicznych lub bezpośrednie uszkodzenie tkanki, znajdujące potwierdzenie w badaniach diagnostycznych,
4. zakażenie będące wynikiem zanieczyszczenia leku.

przykłady:

| Zewnątrzkomórkowe odkładanie leku lub jego metabolitów |  |  |
|--|--|--|
| Działanie niepożądane                                  | Produkt leczniczy                              | Metoda potwierdzenia ndl   |
| Kamienie żółciowe                                      | ceftriakson, sulindak                          | Spektroskopia w podczerwieni   |
| Kamienie nerkowe                                       | acyklowir                                      | Spektroskopia w podczerwieni, spektroskopia masowa, dyfrakcja promieni X |
| Bezoary  | cholestyramina, sukralfat, żywice jonowymienne | badanie wizualne   |

| Wewnątrzkomórkowe odkładanie leku lub jego metabolitów |                        |  |
|--|------------------------|--|
| Działanie niepożądane                                  | Produkt leczniczy      | Metoda potwierdzenia ndl   |
| Mikroprecypitacja w rogówce                            | ciprofloksacyna, złoto | HPLC, skaningowa mikroskopia elektronowa, mikroskopia konfokalna   |
| Odkładanie w paznokciach                               | tetracyklina           | Lampa Wooda  |
| Pigmentacja skóry                                      | amidaron               | wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), mikroskopia elektronowa, energo-dyversyjna mikroanaliza rentgenowska |

| Specyficzna lokalizacja zmian lub charakterystyczny rodzaj uszkodzenia |                                |  |
|--|--------------------------------|--|
| Działanie niepożądane  | Produkt leczniczy              | Metoda potwierdzenia ndl               |
| Owrzodzenie przełyku   | bifosfoniany                   | Lokalizacja leku w okolicy uszkodzenia |
| Uszkodzenie śluzówki jamy ustnej                                       | Miejscowo stosowane salicylany | Lokalizacja leku w okolicy uszkodzenia |

| Zaburzenia funkcji fizjologicznych lub bezpośrednie uszkodzenie tkanki |  |                                    |
|--|--|------------------------------------|
| Działanie niepożądane  | Produkt leczniczy                        | Metoda potwierdzenia ndl           |
| Nadwrażliwość na światło   | karbamazepina, fenofibrat, niektóre nlpz | Próby świetlne, testy fotopłatkowe |
| Suchość w jamie ustnej   | omeprazol                                | Sialometria                        |

| Zakażenie będące wynikiem zanieczyszczenia leku |                                |  |
|---|--------------------------------|--|
| Działanie niepożądane                           | Produkt leczniczy              | Metoda potwierdzenia ndl   |
| Sepsa spowodowana zanieczyszczeniem produktu    | gentamicyna stosowana dożylnie | oznaczanie endotoksyn, analiza restrykcyjna DNA chromosomalnego, analiza restrykcyjna DNA plazmidowego |

Przypadki takie można wykryć i ocenić z pominięciem tradycyjnych metod analizy związku przyczynowo-skutkowego - gdy bierze się pod uwagę związek czasowy między zastosowaniem leku a reakcją pacjenta, zmniejszenie lub ustąpienie objawów po odstawieniu leku, ponowne ich pojawienie się po podaniu leku.

Metody te są wartościowe i przydatne w większości przypadków. Jednak korzystanie z nich nie jest niezbędne, gdy mamy do czynienia z charakterystycznymi działaniami niektórych leków.

Trzeba zaznaczyć, że tylko w nielicznych przypadkach istnienie związku reakcji z lekiem jest oczywiste. Zwykle trzeba brać pod uwagę bardzo wiele czynników, które mogły wywołać reakcję lub przyczynić się do jej wystąpienia. Ich mnogość utrudnia analizę lub sprawia, że jest ona praktycznie rzecz biorąc niemożliwa. Jednym z głównych zadań nadzoru jest wykrywanie nowych ndl – nowych jeżeli chodzi o ich naturę/istotę, natężenie, częstość występowania.

Wykrywanie tych zjawisk i ich ocena ma charakter wieloetapowy, wymaga stosowania licznych badań i uwzględnienia wielu danych.

W bazach danych gromadzone są opisy przypadków pochodzące głównie z monitorowania spontanicznego. Już na poziomie pojedynczego zgłoszenia zawarte w nich dane mogą być niepełne lub zniekształcone.

Ocenę przypadków przeprowadza się zarówno w odniesieniu do pojedynczych zgłoszeń jaki i serii podobnych przypadków.

Nie jest to proces w pełni obiektywny. Polega na uwzględnieniu wielu elementów, z których każdy zawiera już ocenę analizującej go osoby. Im więcej danych brakuje, tym więcej podobnych przypadków należy zgromadzić, by ich ocena miała wartość. Duże bazy danych umożliwiają zastosowanie narzędzi statystycznych do analizy.

Warto może podkreślić, że poszczególne metody oceny spotykają się ze sprzecznymi opiniami odnoszącymi się do ich wartości.

Nie można także zapomnieć o czynnikach pozanaukowych, mających wpływ na wydawane opinie. Wynikają one z faktu, że lek jest towarem i dane na temat ndl przekładają się bezpośrednio na jego sprzedaż. Tam gdzie mamy do czynienia z dużymi pieniędzmi nieuchronnie pojawia się konflikt interesów.

Brak jest jednego, złotego standardu postępowania przy przeprowadzaniu analizy związku przyczynowo-skutkowego. Ocena ta zawsze obciążona jest większą

lub mniejszą dozą niepewności. Im więcej parametrów trzeba objąć oceną, im mniej charakterystyczne są objawy tym większym stopniem niepewności obciążony jest osąd.

Trzeba zatem korzystać z wszystkich dostępnych metod prowadzących do wykrycia zagrożenia, jakie stwarza farmakoterapia. Źródłem danych są opisy pojedynczych przypadków, badania epidemiologiczne (obserwacyjne), randomizowane badania kliniczne, bazy danych, meta-analizy.

Stąd też nie do przecenienia są te przypadki ndl, które z dużym prawdopodobieństwem można wyjaśnić w oparciu o obiektywne metody badań.

Wracając do wymienionych powyżej czterech kategorii przypadków trzeba pamiętać o ich specyfice.

Gdy myślimy o zmianach, które można wykryć w badaniach fizykochemicznych to są to pomiary dokonywane w miejscu powstałej reakcji – w przestrzeni wewnątrz lub zewnątrzkomórkowej, w płynach ustrojowych. W niektórych przypadkach możliwe jest np. przeprowadzenie biopsji. Przyjmuje się założenie, że zmiany nie miałyby miejsca gdyby nie podano leku. Trzeba umieć rozróżnić, które związki spowodowały zmianę, a które nie miały na nią wpływu.

W ocenie z pozoru takich samych zmian napotyka my na różne trudności interpretacyjne.

Na przykład kamienie nerkowe, które pojawiają się w trakcie stosowania *efawirensu* składają się w połowie z tego leku i jego metabolitów, a w połowie z białek. Można założyć, że białka nie mają wpływu na powstanie kamieni, ale nie można wykluczyć, że początkiem patologicznej zmiany było skupienie/zgęstnienie białek.

W przypadku kamieni towarzyszących leczeniu *triamterenem*, w ich skład wchodzi głównie lek i jego metabolity, więc sytuacja jest jednoznaczna.

Jeszcze większe trudności możemy napotkać przy interpretacji przypadków zakażeń. Czynnikiem zakaźny może być zanieczyszczeniem w podanym produkcie, ale może też znajdować się w organizmie pacjenta.

Sytuacje kliniczne bywają tak skomplikowane, że mimo dysponowania coraz lepszymi metodami wykrywania ndl nie można uniknąć błędów – polegających zarówno na wykryciu nieistniejącego ndl jak i mówiące o braku wpływu leku na reakcję, którą faktycznie ten lek wywołał.

Część takich hipotez weryfikuje czas i nowe, coraz bardziej wysublimowane metody badawcze.

Znanym przykładem postawienia fałszywej hipotezy było twierdzenie, że preparat Bendectin/Debendox zawierający trzy składniki – *doksylaminę*, *dicyklowerynę* i *pirydoksynę* ma właściwości teratogenne. Na decyzję o wycofaniu tego leku miała wpływ tragedia talidomidowa. Podejrzenie, że lek może być teratogeny doprowadziło do pochopnej decyzji o jego wycofaniu. Kobiety w ciąży pozbawione zostały bezpiecznego leku, który łagodził nudności.

Z kolei *talidomid* jest dobrym przykładem reakcji charakterystycznej; wywoływał specyficzne wady płodu, bardzo rzadko występujące spontanicznie w populacji.

*Na podstawie: Manfred Hauben, Jeffrey K. Aronson. Gold Standards in Pharmacovigilance. The Use of Definitive Anecdotal Reports of Adverse Drug Reactions as Pure Gold and High-Grade Ore. Drug Safety 2007; 30 (8): 645-655*

## INFORMACJE RÓŻNE

### Zwiększone ryzyko śmiertelności związane ze stosowaniem tygecykliny

A amerykańska agencja FDA (Food and Drug Administration) ostrzega pracowników służby zdrowia przed zwiększonym ryzykiem zgonu związanym z dożylnym podawaniem tygecykliny (Tygacil). Łączna analiza 13 badań tygecykliny dla zatwierdzonych jak i niezatwierdzonych wskazań, wykazała, że ogólnie leczenie tygecykliną wiązało się z istotnie większą liczbą zgonów ze wszystkich przyczyn niż stosowanie innych antybiotyków (4,0% vs 3,0%; dostosowana różnica ryzyka 0,6% [95% CI 0,1, 1,2]). Tygecyklina jest zatwierdzona do leczenia powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej, powikłanych wewnątrzbrzusznych zakażeń i pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Jednak największy wzrost ryzyka zgonu po tygecyklinie obserwowano u pacjentów z zapaleniem płuc wentylowanych mechanicznie, u których tygecyklina nie jest wskazana. FDA zaleca, aby u pacjentów z ciężkimi, powikłanymi zakażeniami, rozważyć stosowanie innych, alternatywnych do tygecykliny antybiotyków. FDA zmieniła ostrzeżenia i środki ostrożności oraz działania niepożądane leku Tygacil, uwzględniając tę informację.

*Na podstawie: Reactions z 11 września 2010, No 1318*

### Oktokrylen może powodować kontaktowe alergiczne zapalenie skóry

Filtr UV oktokrylen może wywoływać ostre alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci, twierdzą naukowcy z Francji i Belgii.

Ponadto oktokrylen często powoduje fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dorosłych, u których wystąpiła fotoalergia po zastosowaniu ketoprofenu. Sporządzono sprawozdanie z badania, w którym zastosowano testy fotopłatkowe w celu oceny niepożądanych reakcji skóry po zastosowaniu produktów chroniących skórę przed promieniowaniem słonecznym.

Badaniem objęto następujące grupy:

**Grupa A** - dzieci w wieku 2-16 lat (11 dzieci),

**Grupa B** - 28 dorosłych; u 24 z nich wystąpiła w przeszłości fotoalergia po produktach ochrony przeciwsłonecznej,

**Grupa C** - 14 osób dorosłych z historią fotoalergii po zastosowaniu ketoprofenu.

Wyniki wykazały, że u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem trzech z grupy C, wystąpiła reakcja alergiczna na oktokrylen. Dodatni wynik płatkowego testu na oktokrylen obserwowano u wszystkich dzieci w grupie A, z wyjątkiem jednego i 9 dorosłych, z których 5 wykazało zwiększoną reakcję na światło.

U wszystkich innych osób dorosłych i jednego dziecka wykazano pozytywną reakcję skórą tylko na fotopłatkowy test na oktokrylen.

*Na podstawie: Reactions z 4 września 2010, No 1317*

### **Zwiększone ryzyko zatrucia digoksyną przy jednoczesnym stosowaniu leków moczopędnych**

Retrospektywne badania kliniczno-kontrolne prowadzone na Tajwanie wykazały, że łączne stosowanie leków moczopędnych i digoksyny zwiększyło ryzyko hospitalizacji z powodu zatrucia digoksyną. Dane do badań były pobierane z krajowej bazy National Health Insurance Database Research w latach 2000 i 2004 r.

Badana grupa liczyła 154 058 pacjentów z niewydolnością krążenia. Rozpoczęto u nich terapię digoksyną (średni wiek 71 lat), obserwowana ekspozycja wynosiła 101 586 pacjento-lat.

Zidentyfikowano grupę kontrolną, która liczyła 28 243 osób. Ryzyko hospitalizacji z powodu zatrucia digoksyną różniło się w zależności od leku moczopędnego, który został zastosowany; stosowanie diuretyków pętlowych wiązało się z największym ryzykiem (skorygowany iloraz szans - 2,97, 95% CI 2,35, 3,75), a następnie tiazydy (2,36; 1,70, 3,29), i leki moczopędne oszczędzające potas (1,72; 0,83, 3,56). Ponadto, różne kombinacje leków moczopędnych były związane z wyższym ryzykiem hospitalizacji z powodu zatrucia digoksyną z połączenia leków moczopędnych - tiazydy i leki moczopędne oszczędzające potas stanowiły największe ryzyko (6,85; 4,93, 9,53).

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że stosowanie wyłącznie hydrochlorotiazydu, furosemidu, indapamidu lub trichlorometiazydu w miesiącu przed datą rozpoczęcia badań wiązało się odpowiednio z 4,63-krotnie, 2,97-krotnie i 2,08-krotnie większym ryzykiem hospitalizacji z powodu zatrucia digoksyną.

*Na podstawie: Reactions z 4 września 2010, No 1317*

### **Nowe ostrzeżenia dotyczące środków kontrastowych zawierających gadolin**

Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (US FDA) ogłosiła, że aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nerkopochodnego stwardnienia układowego (ang. Nephrogenic Systemic Fibrosis; NSF) u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek, u których zastosowano środki kontrastowe zawierające gadolin, istnieje konieczność wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych dotyczących tych preparatów.

U pacjentów, u których występuje upośledzona eliminacja leku z organizmu, w tym u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek lub zaawansowaną postacią przewlekłej choroby nerek (GFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ist-

nieje największe ryzyko rozwoju nerkopochodnego stwardnienia układowego związanego z zastosowaniem gadolinowych środków cieniujących. Nie zgłaszano występowania tego powikłania u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

W zmienionych drukach informacyjnych znajdzie się zalecenie, aby przed zastosowaniem środków kontrastowych zawierających gadolin kontrolować u pacjentów funkcję nerek, unikać stosowania tych środków u pacjentów, u których podejrzewa się upośledzoną eliminację leku z organizmu (o ile wykonanie badania diagnostycznego z zastosowaniem tych środków nie jest bezwzględnie konieczne i nie można wykorzystać innych metod diagnostycznych) oraz nie podawać leku z tej grupy ponownie, podczas jednego badania.

Zastosowanie gadolinowych środków cieniujących – preparatów Magnevist, Omniscan oraz Optimark będzie przeciwwskazane u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek oraz zaawansowaną postacią przewlekłej choroby nerek.

*Na podstawie: Reactions z 18 września 2010, No 1319*

### **Ryzyko zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania u pacjentów stosujących kortykosteroidy**

Brytyjska Agencja MHRA zwraca uwagę na ryzyko występowania zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania, związanych z zastosowaniem wziewnych lub donosowych preparatów glikokortykosteroidów.

Już wcześniej zwracano uwagę na możliwość występowania tego typu działań niepożądanych u pacjentów stosujących glikokortykosteroidy.

Nowy przegląd dostępnych danych wykazał, że szereg zaburzeń psychicznych oraz zaburzeń zachowania (w tym zaburzenia snu, nerwowość, depresja, nadmierna pobudliwość psychoruchowa oraz agresja – w szczególności u dzieci), może wiązać się również z zastosowaniem tych leków w postaci wziewnej lub donosowej.

Agencja radzi, aby informować wszystkich pacjentów lub ich opiekunów o korzyściach związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, jak również o kwestiach dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci stosujący kortykosteroidy (lub ich opiekunowie) otrzymali ulotkę dla pacjenta; należy zachęcić ich do zapoznania się z treścią ulotki.

MHRA podkreśla, że pacjenci powinni kontynuować leczenie kortykosteroidami, ale w razie wystąpienia niepokojących objawów i dolegliwości powinni zgłosić się do lekarza, aby uzyskać poradę.

*Na podstawie: Reactions z 18 września 2010, No 1319*

### **Mirena – ryzyko perforacji macicy**

Firma Bayer Healthcare w porozumieniu z Health Canada wystosowała w czerwcu b.r. list do fachowych pracowników opieki zdrowotnej, w którym przypominała o ryzyku perforacji macicy, związanym ze stosowaniem produktu Mirena (system domaciczny uwalniający lewonorgestrel).

Firma ostrzegła, że perforacja macicy jest rzadkim, ale ciężkim powikłaniem związanym z zastosowaniem systemu domacicznego. Występuje ono z częstością 1/1000-1/10 000 przypadków założenia systemu.

W liście zwrócono uwagę na fakt, że częstość raportowanych przypadków perforacji macicy utrzymuje się w Kanadzie od 2001 roku na stałym poziomie, ale bezwzględna liczba przypadków – w związku z częstszym stosowaniem produktu Mirena - zwiększyła się.

Ryzyko perforacji macicy może zwiększać się w trakcie stosowania systemu w okresie poporodowym, podczas laktacji oraz u kobiet z nietypową budową macicy.

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia tego powikłania i jego skutki należy poinformować pacjentki o wczesnych objawach tego powikłania. Należy również rozważyć wykonanie badania ultrasonograficznego lub rtg w przypadku trudności podczas zakładania systemu, w razie wystąpienia u pacjentki dolegliwości bólowych oraz w razie podejrzenia nieprawidłowego położenia systemu.

Należy skontrolować pacjentki w przeciagu 4-12 tyg. po założeniu systemu domacicznego, a następnie należy wykonywać kontrolę przynajmniej raz w roku

*Na podstawie: Reactions z 26 czerwca 2010, No 1307*

### **Nowe ostrzeżenia dotyczące agonistów GnRH**

Po przeglądzie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania agonistów GnRH (agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę) w paliatywnym leczeniu raka prostaty, Amerykańska Agencja do Spraw

Żywności i Leków (US FDA), poinformowała twórców tych preparatów o konieczności umieszczenia w drukach informacyjnych (sekcja *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*) nowych informacji.

W drukach znajdzie się ostrzeżenie o małym, ale istotnym wzroście ryzyka cukrzycy i/lub zaburzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, nagły zgon sercowy, udar), związanego z zastosowaniem tych leków.

U pacjentów stosujących leki z grupy agonistów GnRH należy okresowo kontrolować poziom glukozy we krwi i/lub poziom hemoglobiny glikowanej, jak również obserwować tych pacjentów pod kątem objawów, sugerujących rozwój zaburzeń sercowo – naczyniowych.

Należy również uwzględniać czynniki ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, takie jak palenie papierosów, wysokie ciśnienie tętnicze, wysoki poziom cholesterolu we krwi, wysoki poziom glukozy we krwi, nadwaga i, w razie ich obecności, prowadzić właściwe postępowanie.

*Na podstawie: Reactions z 20 października 2010, No 1325*

### **Śródmiąższowa choroba płuc związana z zastosowaniem statyn**

Agencja Health Canada na łamach „The Canadian Adverse Reaction Newsletter” poinformowała, iż śródmiąższowa choroba płuc (ang. ILD; interstitial lung disease) indukowana lekami, związana z zastosowaniem statyn, jest rzadkim, ale ciężkim działaniem niepożądanym i może stanowić zagrożenie życia. Do marca 2010 r. Health Canada otrzymała 8 raportów dotyczących śródmiąższowej choroby płuc lub patologii z nią związanych, w których podejrzewano związek z atorwastatyną (3 zgłoszenia), prawastatyną (2 zgłoszenia), rosuwastyną (2 zgłoszenia) i simwastatyną.

Sześć z tych przypadków zgłoszono, jako ciężkie. W dwóch przypadkach stan płuc poprawił się po zaprzestaniu stosowania statyn i wdrożeniu odpowiedniego leczenia.

Pracownicy służby zdrowia proszeni są, aby zgłaszać do Health Canada wszystkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w których podejrzewa się związek z zastosowaniem statyn.

*Na podstawie Reactions z 20 października 2010, No 1325*

### **Ziołowe preparaty odchudzające zawierające sibutraminę**

Brytyjska Agencja MHRA poinformowała, że w niezarejestrowanych ziołowych preparatach odchudzających – Payouji tea oraz Pai You Guo Slim capsules stwierdzono obecność sibutraminy.

W ostatnim czasie sibutramina została wycofana w krajach Unii Europejskiej. MHRA ostrzega, że niekontrolowane zażywanie sibutraminy może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, takich jak wysokie ciśnienie tętnicze krwi, napady padaczkowe, zawał serca oraz udar. Sibutramina może również wchodzić w interakcje z różnymi lekami. Każdy, kto obecnie stosuje którykolwiek z tych preparatów, powinien odstawić go i bezzwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem.

*Na podstawie: Reactions z 20 października 2010, No 1325*

### **Bevacizumab - reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją**

Agencja kanadyjska Health Canada, wspólnie z firmą Hoffmann-La Roche wydała ostrzeżenie o ryzyku reakcji nadwrażliwości i reakcji związanych z infuzją u pacjentów leczonych preparatem Avastin (*bevacizumab*).

*Bevacizumab*, lek z grupy przeciwciał monoklonalnych, stosowany jest w leczeniu niektórych typów raka.

Wyniki badań klinicznych wskazały, że częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych, wynosi do 5%. Przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości i reakcji związanych z infuzją odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek. Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej zwrócono uwagę na konieczność ścisłej obserwacji pacjentów w czasie infuzji i po jej zakończeniu. Jeżeli wystąpią objawy takich reakcji, należy natychmiast przerwać infuzję i zastosować odpowiednie leczenie. Informacja o leku w Kanadzie zostanie uaktualniona.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 1*

### **Glukonian wapnia w iniekcji – nowe przeciwwskazania związane z ryzykiem ekspozycji na aluminium**

Brytyjska agencja rejestracyjna The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) poinformowała fachowych pracowników opieki zdrowotnej o wprowadzeniu nowego przeciwwskazania dla glukonianu wapnia pakowanego w szklane fiolki.

Produktu nie należy podawać wielokrotnie lub długo pacjentom do 18 roku życia oraz pacjentom z upośledzoną czynnością nerek. Stwierdzono, że aluminium może uwalniać się ze szkła do roztworu glukonianu wapnia. Ryzyko ekspozycji na glin może wpływać niekorzystnie na proces mineralizacji kości oraz na układ nerwowy dzieci i pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. By ograniczyć narażenie na aluminium, stosowanie preparatu jest obecnie również przeciwwskazane w żywieniu pozajelitowym. Zaleca się u powyższych grup pacjentów stosować roztwory glukonianu wapnia pakowane w plastikowe pojemniki. Glukonian wapnia w iniekcji stosuje się, gdy konieczne jest podanie dużego stężenia jonów wapniowych np. w ostrej hipokalcemii.

*Na podstawie: WHO Pharmaceutical Newsletter no 5, 2010, 1*

### **Daptomycyn – ryzyko eozynofilowego zapalenia płuc**

Amerykańska agencja - Food and Drug Administration (FDA) zwróciła uwagę fachowym pracownikom opieki zdrowotnej na potencjalną możliwość rozwoju eozynofilowego zapalenia płuc podczas stosowania daptomycyny (preparat Cubicin). Jest to antybiotyk stosowany w ciężkich infekcjach skórnych i zakażeniach krwi.

W latach 2004-2010 do Agencji zgłoszono 6 przypadków eozynofilowego zapalenia płuc związanego najprawdopodobniej z podawaniem daptomycyny. Dodatkowo jeden przypadek opisano w piśmiennictwie. Agencja zidentyfikowała jeszcze 36 takich przypadków.

Po przeglądzie danych stwierdzono związek czasowy między podaniem daptomycyny i rozwojem eozynofilowego zapalenia płuc.

Eozynofilowe zapalenie płuc może prowadzić do postępującej niewydolności oddechowej, potencjalnie zagrażającej życiu – o ile nie zostanie szybko zdiagnozowana i właściwie leczona. Agencja zwróciła się do firmy o uaktualnienie informacji o leku.

Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej doradzono ścisłą obserwację chorych leczonych tym antybiotykiem, pod kątem wystąpienia objawów wskazujących na rozwój eozynofilowego zapalenia płuc, w tym wystąpienie gorączki lub jej narastanie, duszność, trudności w oddychaniu, nowe nacieki widoczne w badaniu obrazowym. W takich przypadkach należy przerwać podawanie daptomycyny i wdrożyć odpowiednie leczenie.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 2*

### **Droperidol iniekcje - ryzyko ciężkiej arytmii**

Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej w Kanadzie zwrócono uwagę na uaktualnienie danych o iniekcjach z droperidolem. Dodano następujące informacje:

- Droperidol iniekcje powinien być stosowany jedynie w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów po zabiegach operacyjnych u pacjentów, dla których inne metody leczenia tych dolegliwości okazały się nieskuteczne lub niewłaściwe,
- Droperidolu w iniekcjach nie stosuje się już w anestezjologii do sedacji lub uspokojenia, neuroleptoanalgezji lub w leczeniu ostrych stadiów choroby Meniere'a,
- Droperidol jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem wydłużeniem odstępu QT lub jego podejrzeniem,
- W czarnej ramce umieszczonej na początku ulotki napisano o ryzyku wydłużenia odstępu QT i postępowaniu zmierzającym do ograniczenia tego zagrożenia - wykonaniu EKG i monitorowaniu pracy serca. Do lekarzy wystosowano w tej sprawie komunikat. Opisano w nim przypadki wydłużenia odstępu QT i/lub częstoskurczu typu *torsades de pointes*, które występowały u pacjentów stosujących droperidol dożylnie; część z nich wystąpiła u pacjentów bez znanych czynników ryzyka, nawet po podaniu małych dawek leku. Część przypadków zakończyła się zgonem pacjenta.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 2

### **Lamotrygina – ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo - rdzeniowych**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) podała do publicznej wiadomości, że lamotrygina (preparat Lamictal) może powodować aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Lamotrygina stosowana jest w leczeniu padaczki dzieci powyżej dwóch lat i dorosłych oraz w chorobie dwubiegunowej dorosłych.

W sekcji „ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności” w ChPL podano informację o takim ryzyku.

Decyzję tę podjęto po przeglądzie danych zgromadzonych od grudnia 1994 r. (kiedy lamotrygina została wprowadzona do lecznictwa) do listopada 2009. Zidentyfikowano 40 przypadków opisujących

aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci i dorosłych leczonych lamotryginą. W większości przypadków objawy cofnęły się po odstawieniu leku. W 15 przypadkach znowu wystąpiły po ponownym jego podaniu. Agencja przypominała, że objawami, które mogą wskazywać na rozwój zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są: ból głowy, gorączka, sztywność karku, nudności, wymioty, wysypka, nadwrażliwość na światło.

Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej zwrócono uwagę, że w przypadku podejrzenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należy wziąć pod uwagę oprócz podawania leku, także inne możliwe przyczyny.

Jeżeli wyeliminuje się inne przyczyny i uzna się za nią podawanie lamotryginy, lek należy odstawić.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2

### **Chlorowodorek midodryny – propozycja wycofania**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wysunęła wniosek o cofnięcie dopuszczenia do obrotu chlorowodoru midodryny, stosowanego w celu podwyższenia ciśnienia tętniczego w stanach takich jak hipotonia ortostatyczna. Powodem propozycji jest brak przedstawienia przez firmy dowodów na korzyści płynące ze stosowania tego leku.

Chlorowodorek midodryny został dopuszczony do obrotu w 1996 r., w przyspieszonej procedurze rejestracji, przewidzianej dla leków stosowanych w chorobach ciężkich lub zagrażających życiu.

Warunkiem takiej rejestracji jest przedstawienie przez wytwórcę leku potwierdzenia klinicznych korzyści dla pacjenta poprzez przeprowadzenie badań porejestracyjnych.

Agencja doradziła pacjentom leczonym obecnie chlorowodorkiem midodryny, by nadal stosowali lek i zwrócili się do swojego lekarza w celu wyboru innego leczenia.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 3

### **Modafinil – ograniczenie wskazań**

Europejska Agencja Leków –The European Medicines Agency (EMA) zaleciła, by produkty zawierające modafinil stosować jedynie w leczeniu narkolepsji.

Leku nie należy podawać w hipersomnii idiopatycznej.

nej, w obturacyjnym bezdechu sennym oraz w zaburzeniach snu związanych z pracą zmianową. Modafinil stosowany jest w celu zmniejszenia uczucia senności.

Naukowy komitet Agencji - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - dokonał przeglądu danych z powodu doniesień o licznych problemach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, takich jak m.in. zaburzenia psychiczne, reakcje dotyczące skóry i tkanki podskórnej, a także znaczące stosowanie tego leku poza zaaprobowanymi wskazaniami i możliwość jego nadużywania.

W oparciu o dostępne dane Europejska Agencja i jej komitet naukowy uznał, że spodziewane korzyści ze stosowania modafinilu przeważają nad dającymi się przewidzieć zagrożeniami tylko w przypadku leczenia narkolepsji. W pozostałych wskazaniach ryzyko przeważa nad korzyściami z leczenia.

W związku z tym Komitet zalecił ograniczenie wskazań.

Dodatkowo CHMP stwierdził, że ryzyko rozwoju ciężkich reakcji skórnych i reakcji nadwrażliwości jest większe u dzieci niż u dorosłych.

W związku z tym w informacji o leku powinno znaleźć się przeciwwskazanie do stosowania modafinilu u dzieci.

CHMP zidentyfikował również zagrożenia dotyczące układu krążenia i zalecił, by leku tego nie stosować u pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i u chorych z zaburzeniami rytmu serca.

*Na podstawie WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 4*

### **Doustne leki opioidowe o modyfikowanym uwalnianiu; zalecenie zawieszenia w obrocie opioidów zawartych w systemach o kontrolowanym uwalnianiu, zawierających polimetakrylan trietylocytrynianu**

Europejska Agencja Leków ogłosiła wyniki przeglądu danych na temat opioidów doustnych stosowanych w formach o kontrolowanym uwalnianiu, zalecanych w leczeniu bólu (III poziom według skali WHO).

Leki takie jak morfina i jej pochodne, oksykodon i hydromorfon, stosowane są w bólu o dużym nasileniu, którego nie udaje się kontrolować/uśmierzyć innymi lekami.

Przeglądu danych dokonano w związku z informacją, że systemy te mogą okazać się niestabilne w obecności

alkoholu i substancja czynna może uwolnić się zbyt szybko, gdy pacjent zażyje lek razem z alkoholem.

Działanie takie może narazić pacjenta na ryzyko ekspozycji na zbyt dużą dawkę opioidu. W rezultacie może dojść do ciężkich działań niepożądanych takich jak depresja oddechowa.

Opierając się na dostępnych danych komitet naukowy Agencji – CHMP stwierdził, że w przypadku około połowy systemów o kontrolowanym uwalnianiu wykazano nieznaczne zwiększenie uwalniania substancji czynnej, w przypadku uwalniania w roztworze alkoholu. Może to mieć jedynie nieznaczny wpływ na uwalnianie substancji czynnej.

Jednakże w przypadku kapsułki z morfiną, przeznaczoną do stosowania 1 raz na dobę, zawierającej w otoczce polimetakrylan trietylocytrynianu, obserwuje się znaczącą interakcję z alkoholem. Po umieszczeniu takiej kapsułki w 20% alkoholu, w ciągu 15 minut uwalnia się 80% substancji czynnej.

Agencja zwróciła uwagę, że prawie cała dobową dawkę morfiny może zostać uwolniona natychmiast, gdy pacjent zażyje równocześnie lek i dużą ilość wysokoprocentowego alkoholu, takiego jak whisky lub wódka.

Informacja o leku zawiera już przeciwwskazania do spożywania alkoholu przy stosowaniu opioidów.

Niektóre badania wykazują, że wielu chorych z silnym bólem pije alkohol, jednocześnie stosując opioidy.

Opierając się na powyższych danych komitet CHMP uznał, że doustnie stosowane opioidy w postaci systemów o kontrolowanym uwalnianiu, w których skład wchodzi polimetakrylan trietylocytrynianu, są wysoce wrażliwe na alkohol. Właściwość ta powoduje zwiększone ryzyko nadmiernej ekspozycji na lek opioidowy zażyty łącznie z alkoholem.

CHMP zalecił, by te postaci farmaceutyczne zostały zawieszone w obrocie dopóki wytwórca nie wprowadzi formy bardziej stabilnej wobec alkoholu. Dla pozostałych produktów stosunek korzyści z ich stosowania przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Obowiązuje jednak przeciwwskazanie do spożywania alkoholu. Może on np. nasilać działanie sedatywne opioidów.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter no 5, 2010, 4*

**Octagam (immunoglobulina podawana dożylnie) – zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wycofanie z rynku z powodu ryzyka reakcji zakrzepowo - zatorowych**

Europa – Europejska Agencja Leków zaleciła zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Octagam (ludzka immunoglobulina 5% i 10%) oraz zaleciła wycofanie z rynku serii leku znajdujących się w obrocie w krajach członkowskich UE.

Octagam jest roztworem immunoglobuliny ludzkiej do podania dożylnego, stosowanym u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń; osoby z pierwotnym niedoborem odporności (np. idiopatyczna płamica małopłytkowa), dzieci z wrodzonym AIDS, pacjentów po transplantacji szpiku.

Członkowie CHMP dokonali przeglądu informacji o preparacie Octagam po decyzji Niemiec i Szwecji o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu z powodu nieoczekiwanego wzrostu liczby zgłoszeń przypadków reakcji zakrzepowo-zatorowych włączając w to udar, zawał mięśnia sercowego, zator tętnicy płucnej związanych ze stosowaniem tej immunoglobuliny.

Agencja uznała, że przyczyna wzrostu liczby przypadków powikłań może leżeć w problemach związanych z procesem produkcyjnym.

Dostępne dane wskazują niewątpliwie na wzrost liczby zgłoszeń incydentów zakrzepowo-zatorowych, ale ich przyczynę trudno zdefiniować z całą pewnością.

CHMP zaleciła wycofanie preparatu Octagam z rynków unijnych i zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do czasu wyjaśnienia przez wytwórcę przyczyny problemu.

Lekarzom zalecono zaprzestanie zastosowania tej immunoglobuliny i wybranie alternatywnego leczenia dla pacjentów dotychczas ją otrzymujących.

W Stanach Zjednoczonych lekarze zostali poinformowani przez firmę Octapharma oraz Agencję ds. Żywności i Leków o rozpoczętym 23 września 2010 r. dobrowolnym wycofywaniu przez wytwórcę wszystkich serii preparatu Octagam znajdujących się w obrocie na rynku amerykańskim.

Wcześniej, 20 sierpnia br. firma rozpoczęła wycofywanie niektórych serii produktu. Powodem tej decyzji był wzrost doniesień o powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, w tym niektórych o ciężkim charakterze. Uznano, że do czasu znalezienia przez wytwórcę przyczyny i znalezienia środków zaradczych, jest to najwłaściwsze rozwiązanie.

**Rosiglitazon – zalecenie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Europie, nowe ograniczenia w Stanach Zjednoczonych z powodu ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego**

Europejska Agencja Leków zaleciła zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających rosiglitazon, lek przeciwcukrzycowy (Avandia - rosiglitazone, Avandamet - rosiglitazone/metformin, Avaglim - rosiglitazone/glimepiride).

Rosiglitazon zarejestrowany został, jako lek drugiego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2, w przypadku, gdy inne leki okażą się nieskuteczne lub niewskazane.

W momencie rejestracji w roku 2000, stosowanie rosiglitazonu było ograniczone do leczenia drugiego rzutu i było przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością serca w wywiadzie.

Z czasem dodano kolejne przeciwwskazanie – stosowania u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

W lipcu 2010 r., po publikacji dwóch badań na temat ryzyka sercowo-naczyniowego, CHMP zainicjował przegląd danych o rosiglitazonie.

Europejska Agencja Leków orzekła, że zbiorcze dane potwierdzają istnienie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Biorąc pod uwagę obowiązujące już ograniczenia stosowania rosiglitazonu, Komitet nie był w stanie wskazać na dodatkowe kroki zmierzające do ograniczenia zagrożeń.

W związku z tym Komitet uznał, że korzyści ze stosowania rosiglitazonu nie przeważają nad poznanymi zagrożeniami, jakie niesie ze sobą leczenie i zalecił wobec tego zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających rosiglitazon.

Lekarzom zalecono zaprzestanie przepisywania rosiglitazonu oraz ustalenie innego leczenia dla pacjentów, którzy obecnie stosują ten lek.

Po upływie kilku najbliższych miesięcy produkty z rosiglitazonem przestaną być dostępne w krajach unijnych.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zapowiedziała znaczące ograniczenia w stosowaniu rosiglitazonu (Avandia), który zalecany jest do stosowania w połączeniu z właściwą dietą i wysiłkiem fizycznym w celu poprawy kontroli poziomu glukozy u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, u których nie można osiągnąć zadowalających efektów terapeutycznych.

tycznych przy pomocy innych leków. Wprowadzenie dalszych ograniczeń stosowania rosiglitazonu podjęto w związku z danymi przemawiającymi za zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, takich jak zawał mięśnia sercowego i udar.

Amerykańska Agencja planuje zażądać od firmy Glaxo-Smith Kline opracowania ograniczonego dostępu do leku, z uwzględnieniem oceny ryzyka i planu jego ograniczenia.

Rosiglitazon będzie przepisywany nowym pacjentom jedynie wówczas, gdy nie będzie można osiągnąć prawidłowego poziomu glukozy w wyniku podawania innych leków i nie jest dla nich wskazane stosowanie pioglitazonu (Actos), jedynego obok rosiglitazonu produktu z grupy tiazolidinedionów.

Agencja radzi, by chorzy leczeni obecnie rosiglitazonem, którzy odnoszą korzyści z leczenia, mogli go nadal stosować, o ile dokonają takiego wyboru. Lekarze sprawujący nad nimi opiekę powinni potwierdzać w dokumentacji medycznej kwalifikację do leczenia rosiglitazonem.

W centralnej bazie danych Światowej Organizacji Zdrowia zgromadzono 4842 opisy przypadków dotyczące zaburzeń ze strony układu krążenia, zgłoszone w związku ze stosowaniem rosiglitazonu:

|                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| Kardiomegalia                 | 190 przypadków  |
| Zaburzenia sercowo-naczyniowe | 468 przypadków  |
| Choroby serca                 | 1508 przypadków |
| Nadciśnienie płucne           | 132 przypadki   |
| Niewydolność serca            | 3177 przypadków |
| Nadciśnienie tętnicze         | 366 przypadków  |
| Niedociśnienie                | 94 przypadki    |

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 6

### **Ketoprofen stosowany miejscowo - zachowany właściwy stosunek korzyści do ryzyka**

Europejska Agencja Leków (EMA) ogłosiła, że jej komitet naukowy CHMP, po dokonaniu przeglądu danych uznał, iż korzyści ze stosowania miejscowo ketoprofenu przeważają nad znanymi zagrożeniami. Konieczne jest jednak wdrożenie dodatkowych kroków, by zmniejszyć zagrożenie występowania niepożądanych działań tego leku.

Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Miejscowo stosowany jest w niewielkich urazach, zapaleniu ścięgien, zapaleniu małych stawów, ostrym bólu okolicy krzyżowo-lędźwiowej i zapaleniu żył.

Przeglądu danych dokonano, by ocenić ryzyko nadwrażliwości na światło, w tym reakcji fotoalergiczyńskich oraz niedawno wykrytego zagrożenia powodowania

reakcji nadwrażliwości na oktokrylen, filtr słoneczny stosowany w wielu kosmetykach.

Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że ryzyko ciężkich reakcji fotoalergiczyńskich jest bardzo niskie i wynosi 1 przypadek na 1 milion pacjentów. CHMP zwrócił uwagę, że mimo obecności na rynku wielu innych niesteroidowych leków przeciwpalnych do stosowania miejscowego, tylko ketoprofen zalecany jest do leczenia ostrego bólu okolicy krzyżowo-lędźwiowej.

Komitet CHMP zalecił następujące kroki:

- Ketoprofen nie powinien być dostępny w sprzedaży odręcznej.

Preparatom ketoprofenu do stosowania miejscowego należy nadać kategorię dostępności Rp.

- W informacji o leku należy rozszerzyć i podkreślić ostrzeżenia, że ekspozycja na słońce oraz jednoczesne stosowanie preparatów zawierających oktokrylen może wywołać niepożądane reakcje skórne

- Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej i pacjentom należy w jasny sposób przekazać wskazówki na temat sposobu zapobiegania wystąpienia reakcji fotoalergiczyńskich.

Pacjenci powinni zapewnić, by przez cały czas leczenia oraz przed dwa tygodnie po jego zakończeniu powierzchnie skóry, na które stosuje się ketoprofen, zabezpieczone były przed działaniem promieni słonecznych. Po nałożeniu leku należy dokładnie umyć ręce.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 7

### **Leki antydepresyjne – stosowanie w ciąży**

Agencja nowozelandzka - The New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe) przedstawiła stanowisko w sprawie stosowania leków antydepresyjnych w ciąży.

Przeglądu danych dokonał The Medicines Adverse Reactions Committee (MARC), analizując informacje pochodzące z badań epidemiologicznych, dotyczących związku między stosowaniem przez kobiety w ciąży leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI) a rozwojem wad wrodzonych.

MARC uznał, że istnieje niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia wrodzonych wad serca związane ze

stosowaniem fluoksetyny. Jest ono porównywalne z ryzykiem, jakie stwarza paroksetyna. Nie można wykluczyć istnienia efektu klasy zarówno dla SSRI jak i SNRI.

Oprócz ryzyka wystąpienia wad wrodzonych, stosowanie leku z grupy SSRI czy SNRI może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka przedwczesnego porodu, przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn - PPHN), a także zespołu z odstawienia u dziecka, jeżeli jego matka w ciąży stosowała taki lek.

Medsafe oświadczył, że chociaż dostępnych jest mniej informacji na temat wpływu na ciążę trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych (tricyclic antidepressant – TCA), niedawno przeprowadzone badanie epidemiologiczne wskazuje, że również stosowanie TCA w ciąży zwiększa ryzyko rozwoju wad wrodzonych, przedwczesnego porodu i zespołu z odstawienia u noworodka.

Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej w przypadku stosowania leku antydepresyjnego przez kobietę w ciąży, powinni uważnie obserwować noworodka.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010, 8*

### **Karbidopa/levodopa i entakapon**

#### **Przegląd danych dotyczących możliwości zwiększenia ryzyka reakcji ze strony układu krążenia**

Amerykańska Agencja ds. Żywności Leków zawiadomiła fachowych pracowników opieki zdrowotnej, że dane z badania klinicznego sugerują, iż stosowanie leku złożonego zawierającego karbidopę, lewodopę i entakapon (preparat Stalevo) może zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo - naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar, zgon) w porównaniu do przyjmowania preparatu zawierającego dwa składniki – karbidopę i lewodopę (preparat Sinemet). Oba powyższe preparaty podawane są w leczeniu choroby Parkinsona. Dodanie entakaponu do karbidopy i lewodopy zwiększa skuteczność leczenia niektórych objawów choroby Parkinsona w porównaniu do leku dwuskładnikowego.

Agencja dokonała przeglądu danych pochodzących z meta-analizy 15 badań klinicznych, porównujących stosowanie leku trójskładnikowego i dwuskładnikowego.

Agencja uznała, że dane wskazują na niewielki wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych

leku z entacaponem w porównaniu z lekiem zawierającym tylko lewodopę i karbidopę.

Agencja zwróciła uwagę, że ocena danych była utrudniona przez niektóre czynniki. Ocena danych trwa nadal.

Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej doradzono regularną ocenę układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych lekiem trójskładnikowym, zwłaszcza u pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie.

*Na podstawie WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010, 8*

### **Deksrazoksan - wzrost ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów**

Brytyjska agencja MHRA ostrzegła, że stosowanie deksrazoksanu (preparat Cardiozan) w chemioterapii zwiększa trzykrotnie ryzyko rozwoju nowotworów, w szczególności ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego.

Wnioski takie wyciągnięto na podstawie danych z badań klinicznych z udziałem dzieci chorych na chorobę Hodgkin'a i ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Deksrazoksan wskazany jest w profilaktyce kardiotoxyczności związanej ze stosowaniem doksorubicyny lub epirubicyny (antybiotyki przeciwnowotworowe z grupy antracyklin) u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym lub przerzutami.

MHRA zwraca uwagę fachowym pracownikom opieki zdrowotnej, że dane na temat skuteczności kardioprotekcyjnego działania deksrazoksanu stosowanego u dzieci są bardzo ograniczone.

Rozważając podanie deksrazoksanu, należy brać pod uwagę możliwość indukcji wtórnego procesu nowotworowego.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010, 8-9*

### **Estradiol – spray transdermalny - przegląd danych o niezamierzonej ekspozycji dzieci na miejscowo podany estrogen**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zwróciła uwagę pacjentom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej na działania niepożądane związane z nieumyślną ekspozycją dzieci na estradiol podany w postaci transdermalnego spray'u (preparat Evamist), poprzez kontakt ze skórą kobiety stosującej ten preparat.

Produkt ten aplikowany jest na skórę wewnętrznej strony przedramienia (pomiędzy łokciem a nadgarstkiem) w celu zmniejszenia objawów menopauzy, takich jak uderzenia gorąca.

Od lipca 2007 r. do czerwca 2010 r. do FDA wpłynęło 8 opisów przypadków niezamierzonej ekspozycji dzieci w wieku od 3 do 5 lat na estradiol w spray'u. Agencja ostrzega, że taka ekspozycja może powodować u małych dzieci przedwczesne dojrzewanie.

Pacjentom zwrócono uwagę na konieczność upewnienia się, że dzieci nie będą miały kontaktu ze skórą, na którą podano estradiol.

Stosujące ten produkt kobiety, mając kontakt z dziećmi, powinny nosić ubrania z długimi rękawami, zabezpieczającymi przed kontaktem z okolicami skóry, na które stosuje się spray.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010, 9*

### **Izotretinoina – ryzyko ciężkich reakcji skórnych**

Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej zwrócono uwagę, że stosowanie izotretinoiny może wiązać się z wystąpieniem rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevens-Johnsona i zespołu Lyella, wymagać hospitalizacji, powodować niezdolność do pracy, prowadzić do rozwoju stanu zagrażającego życiu lub powodować zgon.

Wskazaniem do leczenia izotretinoiną są ciężkie postaci trądziku, odporne na leczenie antybiotykami, nie poddające się leczeniu miejscowemu.

Jak podano w Drug Safety Update, firma Roche po przeglądzie danych zgromadzonych w swojej bazie uznała za możliwy związek między podaniem izotretinoiny, a rozwojem tych ciężkich reakcji skórnych.

Zebrano 66 opisów przypadków opisujących powyższe działania niepożądane: 15 przypadków zespołu Stevens-Johnsona, 44 przypadki rumienia wielopostaciowego (w 4 przypadkach objawy powtórzyły się przy ponownym podaniu leku), 5 przypadków zespołu Lyella.

Agencja Brytyjska zaleciła, by informować pacjentów rozpoczynających terapię, jakie objawy mogą świadczyć o rozwoju ciężkich reakcji skórnych. Jeżeli takie oznaki się pojawią, należy przerwać leczenie i niezwłocznie skontaktować się lekarzem.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 10*

### **Lit – ryzyko upośledzenia czynności nerek związane z długim stosowaniem**

Nowa Zelandia – The New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe) przypomniła fachowym pracownikom opieki zdrowotnej, że długa terapia litem może spowodować niewydolność nerek oraz zaburzenia metaboliczne takie jak niedoczynność tarczycy, wzrost masy ciała, nadczynność przytarczyc. Zgodnie z danymi z Prescriber Update do centrum monitorowania niepożądanych działań leków zgłoszono 9 opisów przypadków niewydolności nerek związanej ze stosowaniem litu. Sześć przypadków otrzymano w ciągu ostatnich dwóch lat. Średni wiek pacjentów wynosił 53 lata (do 36 do 77 lat). Średnia długość terapii przed rozwinięciem się niewydolności nerek to 28 lat (od 14 do 38 lat). Przynajmniej w jednym przypadku niewydolność nerek postępowała pomimo odstawienia leku.

Medsafe podkreśliła znaczenie ciągłego/stałego monitorowania czynności nerek, by zapewnić wczesne wykrycie i leczenie upośledzenia ich czynności.

Agencja doradzała, aby regularnie kontrolować funkcję nerek, w tym GFR, nawet po 10 czy 15 latach terapii.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newslette No 5, 2010, 10*

### **Przeciwciała monoklonalne - ryzyko układowych zakażeń grzybiczych**

Agencja nowozelandzka Medsafe ostrzegła, że przeciwciała monoklonalne, podawane w celu supresji części układu immunologicznego, mogą wywołać u niektórych pacjentów głęboką immunosupresję.

Chorzy ci będą narażeni na rozwój inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcidioidomykoza, kandydoza, aspergiloza, blastomykoza i pneumocystoza.

Fachowym pracownikom opieki zdrowotnej zwrócono uwagę na konieczność wnikliwej obserwacji pacjentów, zarówno w czasie leczenia jak i po jego zakończeniu, pod kątem oznak rozwoju zakażenia.

Mogą o nim świadczyć objawy takie jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność, zmiany naciekowe w płucach widoczne na zdjęciach rentgenowskich i ciężkie choroby układowe.

*Na podstawie WHO Pharmaceuticals Newsletter No 5, 2010, 10*

### **Pioglitazon – przegląd danych pod kątem potencjalnego zwiększonego ryzyka rozwoju raka pęcherza**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków poinformowała fachowych pracowników opieki zdrowotnej o prowadzonym przeglądzie danych z trwającego nadal, 10-letniego badania epidemiologicznego, mającego na celu ocenę, czy podawanie pioglitazonu (preparat Actos) wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego.

Pioglitazon został zarejestrowany jako lek mający prowadzić (w połączeniu z właściwą dietą i wysiłkiem fizycznym) do poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z informacją Agencji wytwórca leku przeprowadził analizę danych zebranych po 5 latach trwania badania. Nie wykazano statystycznie istotnego związku między ekspozycją na lek i ryzykiem powstania raka pęcherza moczowego. W dalszych analizach wzięto pod uwagę długość leczenia i całkowitą dawkę leku przyjętego. Wzrost ryzyka rozwoju raka pęcherza stwierdzono u pacjentów najdłużej leczonych i tych, którzy podczas terapii przyjęli największą sumaryczną dawkę leku. FDA nadal analizuje dane i dotychczas nie wypowiedziała się jednoznacznie o wzroście ryzyka raka pęcherza związanego z podawaniem pioglitazonu.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010,11*

### **Propolis - opisy przypadków nadwrażliwości**

Agencja nowozelandzka Medsafe zwróciła uwagę fachowym pracownikom opieki zdrowotnej na konieczność rozważenia zagrożeń wynikających z zastosowania propolisu – wystąpienia reakcji nadwrażliwości czy rozwoju niewydolności nerek wobec niepewnych korzyści, jakie niesie jego podanie.

Prescriber Update podał, że w ramach przeglądu danych zidentyfikowano przypadki reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących produkty, zawierające w swym składzie propolis.

Agencja podkreśliła, że szczególnie narażeni są pacjenci, u których w przeszłości występowały reakcje alergiczne.

Propolis może również wywołać ostrą niewydolność nerek.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010, 11*

### **Tocilizumab - ryzyko reakcji anafilaktycznych zakończonych zgonem**

Firma Hoffman-La Roche w porozumieniu z agencją kanadyjską Health Canada poinformowała fachowych pracowników opieki zdrowotnej o ryzyku śmiertelnych reakcji anafilaktycznych, związanych z podawaniem tocilizumabu (preparat Actemra).

Tocilizumab został zarejestrowany, jako lek do podawania dożylnego, w celu zmniejszenia oznak i objawów aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych pacjentów, dla których nieskuteczne okazało się podawanie innych leków (leków modyfikujących przebieg choroby, antagonistów czynnika martwicy nowotworów).

W liście wystosowanym do fachowych pracowników opieki zdrowotnej zawarto informację o przypadku reakcji anafilaktycznej zakończonej zejściem śmiertelnym u starszego pacjenta, długo chorującego na reumatoidalne zapalenie stawów, któremu podawano tocilizumab. Pacjent otrzymywał ponadto prednizon i leflunomid. Upřednio pacjent ten był leczony metotreksatem, sulfasalazyną, azatiopryną, etanerceptem, rituksimabem i abataceptem. Ze względu na nadciśnienie tętnicze pacjent leczony był również lekami beta-adrenolitycznymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

W przypadku rozwoju reakcji anafilaktycznej lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy niezwłocznie przerwać podawanie tocilizumabu (Actemra) i wdrożyć odpowiednie leczenie. U tych pacjentów nie wolno już podać tocilizumabu.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 5, 2010,11*