

BIULETYN LEKÓW NR 1/2009

Redaguje Zespół:

Agata Maciejczyk, Anna Arcab, Anna Brzezińska, Justyna Hall, Mirosław Gospodarczyk, Izabela Skibicka, Monika Trojan

ZGŁOSZENIA Z 2008 ROKU DOTYCZĄCE POLSKICH PACJENTÓW

Przełom roku jest zwykle pretekstem do podsumowania dotychczasowej pracy.

W ostatnich latach w sposób znaczący wzrosła liczba zgłoszeń opisujących niepożądane działania leków (ndl).

Najlepiej zobrazuje to wykres (Ryc.1).

Zgłoszenia pochodzą zasadniczo z 3 źródeł:

- przekazywane są przez firmy farmaceutyczne, które zbierają opisy przypadków poprzez swoich przedstawicieli kontaktujących się z lekarzami i aptekarzami. Część zgłoszeń pochodzi z badań porejestracyjnych

proszonych prowadzonych przez podmioty odpowiedzialne.

- przekazywane przez stacje sanitarno-epidemiologiczne. Są to opisy niepożądanych odczynów poszczepiennych. Takie same opisy docierają równolegle do Państwowego Zakładu Higieny, który od lat analizuje tego typu dane.
- przekazywane bezpośrednio przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej, czyli zgłoszenia z tzw. monitorowania spontanicznego.

W tym numerze Biuletynu chcielibyśmy poświęcić uwagę właśnie temu rodzajowi zgłoszeń. W tym

roku nadesłano 904 opisy powikłań polekowych. Większość z nich, bo aż 60,2 % pochodzi z regionalnego ośrodka z Krakowa, 4,3 % z ośrodka regionalnego w Poznaniu, nieco mniej z ośrodka z Wrocławia.

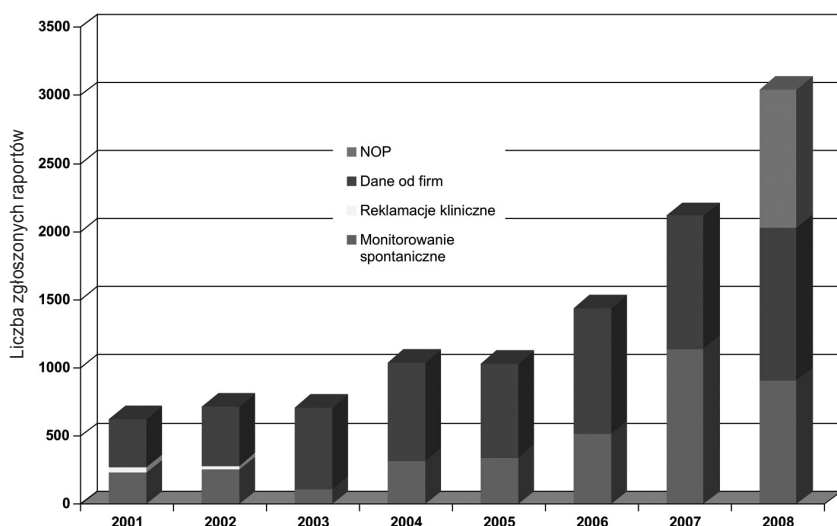
Z tego miejsca należą się serdeczne podziękowania dla wszystkich pracowników ośrodków regionalnych, a w szczególności dla Pana dr Jarosława Woronia, kierującego Uniwersyteckim Ośrodkiem Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie.

Blisko 60% zgłoszeń dotyczyła ciężkich ndl, czyli takich, które wymagały hospitalizacji lub jej przedłużenia, spowodowały trwałe uszczerbek na zdrowiu, zgon lub takie, które obserwujący je lekarz uznał za ciężkie z innych powodów.

Zdecydowana większość – 96,6% przypadków to znane, opisane w informacji o leku ndl.

77,8% opisów dotyczyła dorosłych pacjentów.

Najczęściej zgłaszano polekowe reakcje skórne - wymieniono je w 31,3 % przypadków (od pokrzywek do zespołu Stevens-Johnson'a - 2 przypadki) oraz reakcje z przewodu pokarmowego – opisane w 14,4% przypadków.



Ryc. 1. Liczba raportów napływających do Urzędu Rejestracji z terenu Polski

Do grup leków, które najczęściej wiązano z wystąpieniem ndl należały chemioterapeutyki -19,2% zgłoszeń, w tym jeden przypadek rzekomobłoniastego zapalenia jelit, oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne - 10,7%. O tej ostatniej grupie pisaliśmy w jednym z ostatnich Biuletynów, zwracając Państwa uwagę na przypadki łączenia kilku leków tej grupy, co jak się łatwo domyśleć wywoływało ndl - zwykle typowe objawy z przewodu pokarmowego, w tym krwotoki, ale też rzadsze przypadki reakcji alergicznych czy pojedyncze przypadki ostrej niewydolności nerek. Mniej niż w ubiegłych latach nadesłano zgłoszeń dotyczących środków kontrastowych – 4,1%. Krakowski regionalny ośrodek nadsyłał także opisy powikłań, wywołanych przez leki recepturowe. Stanowiły one 4,2 % zgłoszonych przypadków.

Warto może wspomnieć, że aż 8,2% zgłoszeń dotyczących dzieci zawierała opis objawów towarzyszących podaniu preparatów *prometazyny*. We wszystkich przypadkach były to zaburzenia oddychania, w części zaburzenia równowagi i nadmierna senność. Niestety część zgłoszeń dotyczyła małych dzieci, którym nie powinno się podawać *prometazyny*. Stosowne zapisy na ten temat znajdują się w zatwierdzonych drukach informacyjnych (charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta). Na ten problem niejednokrotnie zwracał już uwagę zarówno nasz Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, a przede wszystkim ośrodek krakowski.

3,1% zgłoszeń dotyczyła ndl po podaniu preparatów zawierających jako substancję czynną

metamizol. Wśród objawów wymieniono wysypki, duszność, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk twarzy. Część zgłoszeń dotyczyła dzieci, którym podano *metamizol* w czopku.

Stosunkowo dużo przypadków ndl - 3,1% obejmowała reakcje w czasie stosowania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Były to zarówno najbardziej typowe objawy – suchy kaszel, jak znane, ale ciężkie – obrzęk naczyń nioruchowy. Te ostatnie stanowiły większość zgłoszeń po lekach tej grupy.

Na wzmiankę zasługują zgłoszenia dotyczące preparatów dostępnych w sprzedaży odręcznej, stosowanych głównie w bólu gardła. Otrzymaliśmy zgłoszenia o wielu produktach tego typu (Chlorchinaldin, Cholinex, Hascosept, Orofar, Strepsils, Septolete). Stanowiły one nieznaczny procent wszystkich zgłoszeń – 1,4%, ale z wyjątkiem dwóch, opisywały duszność wywołaną obrzękiem języka.

Na zakończenie chcielibyśmy przypomnieć o inicjatywie regionalnego ośrodka w Krakowie - edukacji kierowców, których leków nie wolno stosować, gdy prowadzi się pojazdy. Ośrodek współpracuje w tej kwestii z policją. Pokłosiem tej akcji (m.in. pytania kierowców, czy przed jazdą zażywali jakieś leki) są zgłoszenia dotyczące osób, które będąc pod wpływem leków spowodowały wypadki drogowe.

INFORMACJE RÓŻNE

Avandia - postulat wycofania leku

Konsumenci zrzeszeni w Public Citizen wystosowali do Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration FDA) petycję, by niezwłocznie wycofać z lecznictwa preparat Avandia, zawierający *rosiglitazon*, substancję obniżającą poziom glukozy.

Wniosek uzasadniono przewagą ryzyka nad korzyściami ze stosowania leku, w związku z potencjalnym zagrożeniem uszkodzenia wątroby. FDA znajduje się w posiadaniu 14 opisów przypadków niewydolności wątroby wywołanych przez *rosiglitazon*, z czego 12 przypadków zakończonych zgonem. W tym samym czasie grupa reprezentująca American Diabetes Association oraz the European Association for the Study of Diabetes odradzały stosowanie *rosiglitazonu*.

Firma GSK, producent leku Avandia odpowiadając na petycję podważyła ocenę wnioskodawców. Firma twierdzi, że obserwacje z badań nie wskazują na zwiększoną umieralność spowodowaną przez preparat Avandia, w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Na podstawie: Reactions Weekly z 8 listopada 2008 r., No 1227, 1

Ryzyko stosowania propofolu jako leku przeciwpadaczkowego

Zgodnie ze stanowiskiem prezentowanym na siódmym dorocznym spotkaniu the American Collage of Chest Physicians stosowanie *propofolu* jako leku przeciwpadaczkowego u chorych ze stanem padaczkowym opornym na leczenie, związane jest ze zwiększoną

chorobowością i umieralnością.

W latach 1997-2007 lekarze z kliniki Mayo w Rochester dokonali przeglądu danych 39 swoich pacjentów. Byli to chorzy przyjęci do oddziału intensywnej opieki medycznej z powodu stanu padaczkowego. Analizę prowadzono pod kątem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem *propofolu*, włączając w to zespół PRIS (Propofol Infusion Syndrom) definiowany jako niewyjaśniona obecność co najmniej jednego z wymienionych objawów: kwasica metaboliczna, rabdomioliza, bradykardia, zatrzymanie akcji serca. *Propofol* stosowano u 32 chorych przez średnio 63 godziny (infuzja średnio 67 mcg/kg/min.). Siedmiu pacjentów otrzymywało inne leki takie jak *midazolam* i *fenobarbital*. W grupie leczonej *propofolem* u 3 chorych wystąpiło podczas infuzji zatrzymanie akcji serca, w wyniku której dwóch pacjentów zmarło. W grupie leczonej innymi lekami nie wystąpiły takie przypadki. Średni czas hospitalizacji (12 dni) oraz czas przebywania w oddziale intensywnej opieki medycznej (9 dni) nie różnił się w obu grupach. Wystąpienie zespołu PRIS stwierdzono u 30% chorych leczonych *propofolem* (7 pacjentów miało bradykardię, u 3 wystąpiło nagłe zatrzymanie akcji serca z niewyjaśnionych przyczyn) w porównaniu do 1 pacjenta (poniżej 3% chorych) z grupy nieleczonej *propofolem*.

W świetle tych nowych danych doradza się niezwykłą ostrożność w przypadku stosowania *propofolu* u pacjentów ze stanem padaczkowym opornym na leczenie. W pierwszej kolejności należy rozważyć inne leczenie, a *propo-*

fol podać dopiero po wyczerpaniu wszystkich innych opcji leczenia. Duże ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych wynika z konieczności podawania takim chorym leku przez długi czas i w dużych dawkach.

Na podstawie: Reactions Weekly z 8 listopada 2008 r, No 1227, 2

Wenlafaksyna – przedawkowanie

Wytwórcy wszystkich produktów o przedłużonym działaniu zawierających jako substancję czynną *wenlafaksynę* zobowiązani zostali w Kanadzie do rozesłania komunikatu dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i do ogółu społeczeństwa zawierającego nowe informacje o bezpieczeństwie stosowania tych produktów. Z retrospektywnych badań wynika, że przedawkowanie *wenlafaksyny* może wiązać się z większym ryzykiem zgonu, niż po przedawkowaniu innych leków z tej grupy.

Zgłoszenia o śmiertelnym przedawkowaniu *wenlafaksyny* dotyczyły zażycia dawki 1 g leku.

Z tego powodu zaleca się przepisywania *wenlafaksyny* o przedłużonym uwalnianiu w jak najmniejszych opakowaniach, by zmniejszyć ryzyko przedawkowania. Lekarze, pacjenci, ich rodziny i opiekunowie powinni być uwrażliwieni na ten rodzaj zagrożenia. Odpowiednia informacja na ten temat zamieszczona została w charakterystyce produktu leczniczego, w części dotyczącej przedawkowania.

Na podstawie: Reactions Weekly z 8 listopada 2008 r, No 1227,3

Glukuronid morfiny – mniej pooperacyjnych nudności i wymiotów

Na dorocznym spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego - The 2008 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists zaprezentowano wyniki badania pokazujące, że 6-glukuronid morfiny, stosowany jako lek przeciwbólowy po zabiegach operacyjnych powoduje mniej nudności i wymiotów w porównaniu do morfiny.

Badanie objęło 517 pacjentów, którzy przebyli duże operacje brzuszne. Dwustu sześćdziesięciu ośmiu podano w celu uśmierzania bólu 6-glukuronid morfiny, a pozostałym morfinę. W porównaniu do morfiny, 6-glukuronid morfiny wywoływał nudności o mniejszym nasileniu (o 27%). Wymioty wystąpiły u 34% mniej pacjentów stosujących 6-glukuronid morfiny, w porównaniu do pacjentów, którym podawano morfinę.

Na podstawie: Reactions Weekly z 1 listopada 2008, No 1226,1

Zastrzeżenia do bezpieczeństwa stosowania dopuszczanych do stosowania produktów

Zgodnie z opinią badaczy holenderskich blisko jedna czwarta wszystkich produktów biologicznych, definiowanych jako produkty z substancją czynną lub będących wyciągiem pochodzenia biologicznego po ich dopuszczeniu do obrotu w Unii Europejskiej lub Stanach Zjednoczonych jest przedmiotem działań organów kontroli leków odnoszących się do bezpieczeństwa. Od stycznia 1995 r. do czerwca 2007 w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych dopuszczono łącznie 174 produkty biologiczne (odpowiednio 105 i 136). Z analizy danych o podej-

mowanych w tym czasie krokach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów wynika, że 82 takie przedsięwzięcia dotyczyły 41 produktów biologicznych, co stanowiło 23,6%. Działania te polegały na wystosowaniu 46 komunikatów do fachowych pracowników opieki zdrowotnej (tzw. Dear Healthcare Professional Letter) w Stanach Zjednoczonych i 17 komunikatów w Unii Europejskiej oraz na umieszczeniu w ostrzeżeniach zawartych w amerykańskich drukach informacyjnych 19 leków (w tzw. „czarnej ramce”, informacja o danych na temat bezpieczeństwa) ważnych informacji o bezpieczeństwie stosowania leku. W tym czasie nie wycofano żadnego z tych produktów ze względów bezpieczeństwa. Średni czas od zarejestrowania produktu do wszczęcia działań mających na celu zwiększenie bezpieczeństwa jego stosowania wynosił 3,7 lat. Większość z nich (70,7%) miała miejsce w ciągu pierwszych 5 lat od wprowadzenia produktu.

Ryzyko konieczności podejmowania działań związanych z bezpieczeństwem produktu jest znacząco wyższe dla preparatów biologicznych będących pierwszym produktem danej klasy.

Na podstawie: Reactions Weekly z 1 listopada 2008, No 1226, 2

Leki neuroleptyczne - śmiertelność na skutek perforacji wrzodu trawiennego

Według opinii badaczy duńskich, stosowanie leków neuroleptycznych, wiąże się, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, ze zwiększonym ryzykiem zgonu w wyniku perforacji wrzodu trawiennego. Zagrożenie to jest podobne w odniesieniu do leków

atypowych i konwencjonalnych. Badacze przeprowadzili badanie kohortowe, w którym analizie poddano dane o 2033 pacjentach przyjętych po raz pierwszy do szpitala z powodu perforacji wrzodu trawiennego. Analizowano informacje dotyczące stosowania różnych leków, w tym leków antypsychotycznych oraz dane chorób psychicznych i innych chorób. Ogólna śmiertelność w ciągu 30 dni wyniosła 27,4%, a w odniesieniu do chorych leczonych neuroleptykami 38,8%. Skorygowany współczynnik śmiertelności (the adjusted mortality rate ratio) pacjentów stosujących neuroleptyki w porównaniu z pacjentami nie stosujących leków tej grupy wyniósł 1,7 (95%, CI; 1,2, 2,3)

Na podstawie: Reactions Weekly z 1 listopada 2008, No 1226, 2

Zwiększenie liczby zgłoszeń ciężkich działań niepożądanych kierowanych do Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków

W pierwszym kwartale 2008 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków otrzymała 20 745 zgłoszeń o ciężkich niepożądanych działaniach leków, w tym 4824 zgłoszenia opisujące zgony. W Institute for Safe Medication Practices obliczono, że liczba ta jest 2,6 raza wyższa, w porównaniu z poprzednim kwartałem.

Całkowita liczba 20 745 zgłoszeń ciężkich powikłań i zgonów związanych z farmakoterapią jest o 38% wyższa w stosunku do czterech uprzednich kwartałów. Z tej liczby 1464 przypadków uznano za błędy medyczne. W jednym z ostatnich kwartałów najwięcej powikłań spowodowała *warenklin*. Zebrano 1001 nowych zgłoszeń o ciężkich działaniach nie-

pożądanym, w tym 50 powikłań zakończonych zgonem. Drugim lekiem, który wywołał najwięcej ciężkich reakcji była heparyna - 799 zgłoszeń, w tym 102 zgony. Spośród leków, które przyczyniły się do 100 lub więcej zgonów w pierwszym kwartale 2008 roku zalicza się: *oksykodon* (185 zgonów), *alprazolam* (9163), *paracetamol* (156), *fentanylny* (131), *morfinę* (115), *ibuprofen* (114), *metadon* (111), *hydrokodon z paracetamolem* (111), *heparynę* (102). Do najczęściej opisywanych reakcji należą: arytmia (2658 potencjalnych przypadków), uzależnienie lekowe i reakcje z odstawienia (1814 przypadków), samouszkodzenia i samobójstwa (1932). *Wareniklina* wiązana była z 226 przypadkami samobójstw/samouszkodzeń, *klopidogrel* z 179 przypadkami krwotoków, *heparyna* z 103 przypadkami obrzęku naczynioruchowego.

Na podstawie: *Reactions Weekly* z 1 listopada 2008 r., No 1226, 3

Europejska Agencja ds. Leków zaleca „zawieszenie” preparatu *Acomplia*

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zaleciła zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu *Acomplia* (*rimonabant*), firmy Sanofi-Aventis po tym jak komitet naukowy Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ocenił, że korzyści ze stosowania tego leku są mniejsze od zagrożeń, jakie stwarza farmakoterapia. Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych u pacjentów z otyłością lub nadwagą leczonych *rimonabantem* jest dwukrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Komitet CHMP stwierdził, że skuteczność produktu w prakty-

ce klinicznej jest bardziej ograniczona niż oczekiwano na podstawie danych z badań klinicznych. Brytyjska agencja rejestracyjna MHRA wystosowała komunikat Dear Healthcare Professional Letter zalecając lekarzom by zaprzestali przepisywania tego leku i zmienili leczenie pacjentów, którzy obecnie zażywają preparat *Acomplia*. Komunikat zawiera także informację, że przerwanie leczenia nie stwarza zagrożenia.

Na podstawie: *Reactions Weekly*, z 1 listopada 2008 r., No 1226, 3

Leki bez recepty przeciwko kaszlowi i objawom przeziębienia dla dzieci powyżej 4 lat

Amerykańskie stowarzyszenie US Consumer Healthcare Products Association (CHPA) ogłosiło, że wiodący producenci pediatrycznych form leków przeciwkaszlowych i stosowanych w przeziębieniu dostępnych bez recepty dobrowolnie zmieniają ulotki informacyjne swoich produktów, dodając m.in. ostrzeżenie, aby leku nie stosować u dziecka poniżej 4 lat. Dodatkowo, w przypadku produktów zawierających niektóre leki przeciwhistaminowe, dodaje się nowe zapisy ostrzegające rodziców przed podawaniem preparatu w celu uspokojenia dziecka lub ułatwienia mu zaśnięcia.

CHPA przyznaje, że przyczyną reakcji niepożądanych u małych dzieci są w dużej mierze pomyłki w dawkowaniu i przypadkowe zażycie produktu. Wiodący producenci tej grupy leków zostali zaangażowani do wzięcia udziału w programie edukacyjnym dotyczącym prawidłowego stosowania leków. Program kierowany jest głównie do rodziców i opiekunów małych pacjentów. Ostrzega się

m.in. przed podawaniem dzieciom leków przeznaczonych dla dorosłych, podawania jednocześnie dwóch produktów zawierających tę samą substancję czynną. Zaleca się by dokładnie przestrzegać wskazówek dawkowania, korzystać z miarek dołączonych do opakowania leku, w razie wątpliwości zwracać się z pytaniem do lekarza.

Na podstawie: *Reactions Weekly* z 18 października 2008 r., No 1224, 2

Działania niepożądane morfiny u dzieci karmionych piersią

Firma Janssen Ortho rozesłała w Kanadzie komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej przypominający o możliwości wystąpienia u dzieci karmionych piersią działań niepożądanych wywołanych przez *morfinę*. Z zagrożeniem takim trzeba się liczyć, gdy kobieta karmiąca bardzo szybko metabolizuje leki i zażyje preparat zawierający *kodeinę* (na przykład *Tylenol with Codeine*). Ultra szybki metabolizm kodeiny może cechować niektóre osoby o specyficznym genotypie CYP2D6. Dzieci karmione piersią przez takie kobiety mogą ulec zatruciu *morfiną*. Objawami zatrucia u kobiet karmiących są zaparcia i nadmierne uspokojenie, a u oseków senność, uspokojenie, trudności w oddychaniu, zmniejszone napięcie mięśni (wiotkość).

By zminimalizować ryzyko ekspozycji na *morfinę* dzieci karmionych piersią, agencja kanadyjska zaleca zwrócenie się po poradę do lekarza przed rozpoczęciem zażywania leku, stosowanie najniższej skutecznej dawki przez jak najkrótszy czas i kontakt z lekarzem, jeżeli dziecko jest bardziej senne niż zwykle, ma trudności ze ssaniem. Natychmiastowej pomocy

wymagają dzieci, u których wystąpią trudności z oddychaniem lub wiotkość mięśni.

Na podstawie: Reactions Weekly z 18 października 2008, No 1224, 2

Trimetazydyna - zaburzenia pozapiramidowe

Uczestnicy ósmego dorocznego spotkania International Society of Pharmacovigilance zaprezentowali dane świadczące o tym, że stosowanie *trimetazydyny* może wywołać objawy pozapiramidowe.

Regionalny ośrodek w Amiens zajmujący się monitorowaniem niepożądanych działań zgromadził od lutego 2005 do stycznia 2008 dwanaście przypadków opisujących objawy pozapiramidowe związane z terapią *trimetazydyną*. Ośmiu mężczyzn i cztery kobiety w wieku 52-90 lat leczonych było *trimetazydyną* w dawce 60-80 mg/dobę przez kilka miesięcy do roku (jeden pacjent leczony był przez 20 lat). W sześciu przypadkach wskazaniem do podania leku był szum w uszach lub zawroty głowy. Powód podawania leku pozostałym pacjentom nie został określony. Dwaj pacjenci leczenia byli jednocześnie innymi lekami, które mogły powodować objawy pozapiramidowe (*flunaryzyna*, *wenlafaksyna*).

Typowe objawy parkinsonizmu rozwinęły się u 9 pacjentów, zaburzenia chodu prowadzące do upadku u 3 pacjentów. Dodatkowo u trzech osób stwierdzono drżenie statyczne a u 1 dyskinezę policzkowo-językowo-twarzową.

W dwóch przypadkach typowa akatyzyja, okresowo występujące mimowolne ruchy kończyn prowadziły do bezsenności. W 11 przypadkach przerwano stosowa-

nie *trimetazydyny*, a w jednym łącznego podawania *timetazydyny* i *flunaryzyny*. W 11 przypadkach objawy ustąpiły po kilku tygodniach do kilku miesięcy. W 3 przypadkach nastąpiła znaczna, aczkolwiek niecałkowita poprawa. Badacze sugerują, że pierścień piperazynowy *trimetazydyny*, który wchodzi w skład budowy *flunaryzyny* i *cynaryzyny* może odpowiadać za blokadę receptora D2 w ciele prądkowym, co może z kolei prowadzić do rozwoju lub nasilenia objawów pozapiramidowych.

Na podstawie: Reactions Weekly z 18 października 2008, No 1224, 3

Bupropion - działania niepożądane

Napady drgawkowe, obrzęk naczynioruchowy i objawy podobne do choroby posurowiczej należą do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w czasie pierwszych trzech lat od wprowadzenia leku we Francji, tj. od września 2001 do września 2004. W ciągu pierwszych 3 lat od wprowadzenia do lecznictwa francuskiego. W tym czasie *bupropion* przepisano 692798 pacjentom. Zgłoszono 1682 przypadki działań niepożądanych, w 56% z nich *bupropion* był jedynym lekiem podejrzanym o wywołanie niekorzystnej reakcji. Z tej liczby 475 zgłoszeń dotyczyło ciężkich działań niepożądanych, w tym 21 zgonów. Reakcje skórne lub alergiczne (włączając obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do choroby posurowiczej) stanowiły 31,2% ciężkich działań niepożądanych. Reakcje neurologiczne, głównie napady drgawkowe, stanowiły 22,5% ciężkich działań niepożądanych. Średni czas wystąpienia objawów liczony od początku terapii był podobny dla ciężkich reakcji niepo-

żądanych i wynosił 12 do 14 dni. Z analizy wynikało, że u młodszych pacjentów występuje większe ryzyko reakcji skórnych, a u młodych kobiet obrzęku naczynioruchowego. Badacze sugerowali, że ma to związek z zależną od masy ciała farmakokinetyką leku. Bardziej skrupulatne przestrzeganie przeciwwskazań do przepisania leku uchroniłoby prawdopodobnie około połowę pacjentów przed wystąpieniem napadu drgawkowego. Występowanie reakcji niepożądanych w niedługim czasie od rozpoczęcia zażywania leku wskazuje na konieczność ścisłego monitorowania chorych przez pierwsze dwa tygodnie terapii.

Na podstawie: Reaction Weekly z 18 października 2008 r, No 1224, 3.

Uszkodzenie ścięgna Achillesa – nowe zgłoszenia po fluorochinolonach

Australijski ośrodek monitorujący działania niepożądane otrzymał kolejne 23 zgłoszenia dotyczące ścięgna Achillesa związane ze stosowaniem fluorochinolonów, od wydania w 2006 r. ostrzeżenia na ten temat, po którym wpłynęło 183 opisy przypadków. Spośród 23 zgłoszeń 13 - dotyczyło zapalenia ścięgna Achillesa, 6 - zerwania ścięgna Achillesa, 4 - bólu i obrzęku ścięgna. Większość zgłoszeń dotyczyła (4 kobiety i 15 mężczyzn) pacjentów powyżej 56 roku życia, których leczono przez 2 do 14 dni *ciprofloksacyną*. Zdarzały się też zgłoszenia dotyczące młodszych pacjentów i takich, którzy przyjmowali fluorochinolony przez ponad 1 miesiąc. W 19 przypadkach fluorochinolony (głównie *ciprofloksacyna*) była jedynym lekiem podejrzanym o wywołanie powikłania. W 4 przypadkach innym jednocześnie

stosowanym lekiem podejrzanym o niekorzystny wpływ na ścięgna był *prednisolon*.

Zgodnie ze wskazówkami australijskiego ośrodka pacjenci powinni przerwać stosowanie fluorochinolonu przy pierwszych objawach bólu, obrzęku lub innych objawów zapalenia ścięgna. W przypadku podejrzenia zapalenia ścięgna nie wolno obciążać chorego miejsca i należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem by zamienić leczenie na inne.

Na podstawie: Reactions Weekly, z 11 października 2008 r., No 1223,2

Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia

Centralna baza danych – the Uppsala Monitoring Centre zgromadziła już ponad 4 miliony zgłoszeń opisujących niepożądane działania leków u konkretnych pacjentów, przekazanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Obecnie do bazy napływa ponad 250 000 zgłoszeń rocznie.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 4, 2008,3, <http://www.who-umc.org>

Oznaczanie cech genotypu pacjenta

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków uaktualniła listę biomarkerów ludzkiego genomu służących przewidywaniu reakcji na leki.

Biomarkery genomu ludzkiego mogą odgrywać istotną rolę w identyfikowaniu osób reagujących i nie reagujących na leki. Może to zapobiec toksyczności, pozwolić na dostosowanie dawkowania w taki sposób by terapia była skuteczna i bezpieczna. Obecnie in-

formacja z zakresu farmakogenetyki – zawarta jest w około 10% ulotek leków zaakceptowanych przez FDA.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2008, 3, <http://www.fda.gov>

Lenalidomid

Od dopuszczenia do obrotu w czerwcu 2007 r. *lenalidomidu* (preparat Revlimid) w leczeniu szpiczaka mnogiego agencja brytyjska otrzymała 5 zgłoszeń z monitorowania spontanicznego z opisem działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu tego leku.

Do 6 czerwca nadesłano dwa opisy przypadków nie zakończonych zgonem z opisem bradykardii i zaburzeń czynności wątroby i 3 zgłoszenia o udarze, obrzęku płuc i reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD-Graft-Versus-Host Disease), zakończonych zgonami pacjentów. Agencja brytyjska nie otrzymała żadnego zgłoszenia z monitorowania spontanicznego dotyczącego talidomidu, wprowadzonego w czerwcu 2008 roku do leczenia szpiczaka mnogiego. Do tej pory nie zgłoszono przypadku ekspozycji płodu na te leki.

Lenalidomid ma budowę podobną do talidomidu. Badania na zwierzętach wykazały powstawanie podobnych wad u potomstwa do tych jakie powoduje talidomid. Z tego powodu lenalidomid traktowany jest jako lek teratogeny. Dla obu leków opracowano plan minimalizacji ryzyka – program zapobiegania ekspozycji na lek przez kobietę w ciąży.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 4., 2008, 4

Mitoksantron - kardiotoksyczność u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Zgodnie z zaleceniem amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków pacjentów, którzy leczeni byli mitoksantronem należy monitorować pod kątem wystąpienia późnego działania toksycznego na serce. Agencja doradza, by co roku przeprowadzić u pacjentów badanie oceniające frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF).

Z analizy badania postmarketinowego wynika, że większość chorych nie stosuje się do zaleceń zawartych w ulotce dla pacjenta. U 4 chorych wystąpiła niewydolność serca, która rozwinęła się w 4 do 17 miesięcy po zakończeniu leczenia mitoksantronem. Agencja FDA razem z wytwórcą leku zachęcają lekarzy do przeprowadzania badania LVEF przed rozpoczęciem stosowania mitoksantronu i przed stosowaniem każdej jego dawki.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2008, 5, Alert US FDA z 29 lipca 2008 r. (www.fda.gov)

Pyridoksyna - dwa przypadki neuropatii obwodowej

Australijski ośrodek the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) otrzymał dwa zgłoszenia o neuropatii obwodowej związanej ze stosowaniem produktów zawierających witaminę B6.

Ostatnio komitet zajmujący się lekami wspomagającymi terapię the Complementary Medicines Evaluation Committee opracował zalecenia zawierające ostrzeżenie przed stosowaniem *pyridoksyny*

w dawce dobowej powyżej lub równej 50 mg. Rekomendacje uzupełniono o radę by przerwać zażywanie leku i zwrócić się do lekarza, jeżeli pojawią się objawy mogące świadczyć o działaniu toksycznym *pirydoksyny* takie jak uczucie pieczenia, drętwienia lub mrowienia.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 4, 2008, 5

Simwastatyna/amiodaron – połączenie zwiększające ryzyko rabdomiolizy

Amerykańska agencja FDA wyśtosowała ostrzeżenie informujące o zwiększonym ryzyku rozwinięcia się rabdomiolizy w przypadku łącznego stosowania *simwastatyny* i *amiodaronu*. Zagrożenie wystąpienia rabdomiolizy zależne jest od wielkości dawki statyny i wzrasta, jeżeli dobową dawkę *simwastatyny* podawanej jednocześnie z *amiodaronem* przekracza 20 mg. Ostrzeżenie takie zawarte jest w drukach informacyjnych *simwastatyny*, zatwierdzonych w 2002 roku. Mimo tego ostrzeżenia FDA nadal otrzymuje zgłoszenia o rabdomiolizie, która rozwinęła się u chorych zażywających łącznie *amiodaron* i *simwastatynę*, w szczególności u tych, którzy leżeni byli dawką przekraczającą 20 mg/dobę *simwastatyny*.

Rabdomioliza jest rzadkim zespołem objawów uszkodzenia mięśni poprzecznie prążkowanych. Może prowadzić do uszkodzenia nerek lub zgonu.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 4, 2008, 6, Alert US FDA, z 8 sierpnia 2008 (www.fda.gov).

Wareniklina - myśli samobójcze

Agencja brytyjska the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) zaleciła, by pacjenci stosujący *wareniklinę* jako lek ułatwiający odzwyczajenie się od palenia tytoniu przerywali leczenie i skontaktowali się ze swoim lekarzem, jeżeli pojawią się u nich myśli samobójcze lub zmiana nastroju. Agencja otrzymała 129 opisów przypadków myśli lub zachowań samobójczych towarzyszących terapii *warenikliną*. *Wareniklina* wprowadzona została do lecznictwa brytyjskiego w grudniu 2006 roku i do marca 2008 około 366 000 ludzi stosowało ten lek. Zgłoszenia nadesłane do agencji brytyjskiej opisują dokonane samobójstwo (2 przypadki), próby samobójcze (4), zachowania samobójcze (4), myśli/wyobrażenia samobójcze (118). U części pacjentów występował więcej niż jeden z powyższych objawów.

Zgodnie z oceną agencji brytyjskiej wiele ze zgłoszonych przypadków dotyczyło osób z istniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych. Jednak opisane wyżej objawy występowały również u pacjentów nie obciążonych czynnikami ryzyka i tych którzy kontynuowali palenie.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 4, 2008, 7, Drug Safety Update, 1: 2-3, 2008 (www.mhra.gov.uk)