



# BIULETYN LEKÓW

## 2008, Nr 2

**Szanowni Państwo !**

Od kilkunastu miesięcy – w związku ze zmianami w Ustawie Prawo farmaceutyczne- ciąży na firmach farmaceutycznych obowiązek przedstawiania opisu systemu monitorowania niepożądanych działań produktu leczniczego. Wiemy z własnego doświadczenia, że jak zwykle w przypadku podejmowania nowych aktywności, tworzeniu po raz pierwszy dokumentu towarzyszą pytania i wątpliwości.

Ocena nowych typów dokumentów również nastęrcza szereg trudności. Obowiązek szczególnie wnikliwej analizy ciąży na Urzędzie Rejestracji, gdy firma zobowiązana jest do wprowadzenia w życie planu minimalizacji ryzyka, w tym programów edukacyjnych mających wpływać na bezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego. Wówczas prawidłowe działanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, jakie realizuje firma w Polsce jest warunkiem *sine qua non* skutecznego wdrożenia wszystkich warunków zapewnienia możliwie bezpiecznej farmakoterapii.

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, opierając się na wytycznych europejskich opracował, na potrzeby codziennej pracy, zasady oceny przedstawianych przez firmy opisów systemu, precyzując jakie elementy taki opis powinien zawierać. W tym Biuletynie przedstawiamy Państwu jak naszym zdaniem powinien wyglądać taki dokument.

Jak zwykle opracowaliśmy kilka informacji na podstawie tegorocznego piśmiennictwa dotyczących problemów jakie stwarza monitorowanie niepożądanych działań leków i sama farmakoterapia.

*Redakcja*

## Spis treści:

Opis systemu monitorowania niepożądanych działań produktu leczniczego.....	3
Informacje różne.....	6

## Opis systemu monitorowania niepożądanych działań produktu leczniczego

Monika Trojan, Agata Maciejczyk

*z Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych*

Jednym z niedawno wprowadzonych wymagań dokumentacyjnych jest konieczność przedstawiania opisu systemu monitorowania stosowania produktów leczniczych w danej firmie farmaceutycznej.

Opis taki stanowi część 1.8.1 dokumentacji, składanej w formacie CTD.

Wytyczne europejskie Eudralex tom 9A zawierają informacje jak taki system powinien wyglądać. Brak jest jednak wyraźnych wskazówek na ten temat w polskich przepisach.

Pośrednio można posiłkować się w tej kwestii *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2007r. w sprawie sposobu przeprowadzania i zakresu kontroli monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.*” definiującej, jakie obszary działalności firmy mogą stanowić przedmiot kontroli, czyli m.in. jakie elementy systemu nadzoru nad własnymi produktami są istotne.

Opis systemu oraz związane z nim szczegółowe procedury postępowania powinny stanowić odzwierciedlenie rzeczywistych działań firmy w tym zakresie.

Standardowe procedury postępowania obrazują w sposób bardzo szczegółowy czynności w konkretnym typie działania. Procedury te powinny być napisane w taki sposób, aby na przykład nowy pracownik wiedział, jakie aktywności podjąć w danej sytuacji, jakimi typami dokumentów powinien się posługiwać, na podstawie jakich przepisów i wewnętrznych zarządzeń firmowych opiera się dany proces.

Opracowując dokument CTD- w tym przypadku jego część 1.8.1- opis systemu należy redagować w sposób bardziej ogólny od standardowych procedur postępowania, ale jednak na tyle szczegółowy by pozwalał na wyrobienie sobie zdania o wszystkich rodzajach koniecznych aktywności w tym zakresie.

Nie należy włączać do części 1.8.1. wszystkich standardowych procedur postępowania, a jedynie ich spis.

W wielu przypadkach opis systemu skonstruowany jest tak, że kwituje jednym zdaniem jakąś czynność, odsyłając do standardowej procedury postępowania.

W takim przypadku, by poznać sposób monitorowania bezpieczeństwa produktów w firmie, osoba oceniająca tę część dokumentacji musi zapoznać się z wewnętrznymi procedurami firmy. Nie jest to ani wygodne ani prawidłowe. Sposób ujęcia tematu i jego ocena są zawsze obarczone, chociaż w pewnym stopniu subiektywizmem,

ale należy tak „wypośrodkować” opis by był on wyczerpujący, zawierający wszystkie ważne informacje bez konieczności zaglądania do procedur.

Opis systemu powinien składać się z kilku zasadniczych elementów.

Pierwszym z nich jest przedstawienie osoby odpowiedzialnej w firmie za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opisanie jej kwalifikacji i roli, pokazanie jej miejsca w strukturze firmy i zależności służbowych. Pozwala to na odpowiedź na pytanie, czy na tym stanowisku zatrudniono osobę o odpowiednim wykształceniu i doświadczeniu zawodowym, czy jej miejsce w organizacji firmy zabezpiecza jej niezależność w podejmowaniu decyzji, dostęp do kluczowych informacji i wpływ na podejmowanie tychże decyzji dotyczących bezpieczeństwa produktów.

Konieczne jest także opisanie, kto przejmuje obowiązki tej osoby pod jej nieobecność i czy kwalifikacje zastępcy gwarantują możliwość wywiązania się z wszystkich nałożonych na firmę powinności.

Drugim elementem opisu jest przedstawienie organizacji systemu wewnątrz firmy. Zasadnicze znaczenie ma fakt, czy opis dotyczy firmy międzynarodowej, mającej przedstawicielstwa w wielu krajach, czy firmy polskiej. Ważna jest także informacja, w jakich krajach dana firma ma zarejestrowane produkty.

Opis organizacji systemu powinien pozwolić na uzyskanie informacji, w jaki sposób firma zbiera dane o swoich produktach we wszystkich krajach, w których ma zarejestrowane leki. Ta część opisu powinna m.in. zawierać dane o wszystkich miejscach w różnych krajach gdzie firma ma przedstawicielstwa i gdzie można uzyskać dane o monitorowaniu niepożądanych działań leków zarejestrowanych na tym terenie.

Tym samym na opis systemu powinny się składać następujące elementy: nazwy, adresy wszystkich podmiotów biorących udział w monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego, informacja o miejscu głównym (centrali firmy), informacja gdzie zlokalizowane są bazy danych, zawierające pojedyncze przypadki działań niepożądanych, informacja gdzie przygotowywane są okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu, gdzie przygotowywane są dokumenty, o które proszą organy kontroli leków. Schemat organizacyjny powinien obrazować, w jaki sposób prowadzone jest monitorowanie na poziomie całego świata i Europejskiego Obszaru Gospodarczego. Schemat ten powinien uwzględniać powiązania pomiędzy poszczególnymi działami, oddziałami, innymi firmami, licencjobiorcami i licencjodawcami, organizacjami kontraktowymi. Schemat powinien uwzględniać także pozycję osoby odpowiedzialnej na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego. Należy zobrazować wymianę informacji z innymi działami wewnątrz firmy. Na przykład, w jakich przypadkach i z jakich danych korzysta się lub współpracuje z działem rejestracji, informacji medycznej, sprzedaży i marketingu, badań klinicznych, kontroli jakości, audytu wewnętrznego, informatyki. Celowy byłby zatem opis zakresu działań każdej jednostki organizacyjnej firmy pod kątem jej zaangażowania w system nadzoru.

Przepływ informacji kluczowych danych, a więc między innymi postępowania z pojedynczym przypadkiem w zależności od źródła jego pozyskania i rodzaju działania niepożądanego powinien przedstawić diagram. Diagram powinien obrazować jak przetwarzana i przekazywana jest informacja (od osoby

zgłaszającej/innego źródła na przykład piśmiennictwa do odnośnych władz oraz jeżeli dotyczy, do osób wykonujących zawód medyczny).

W opisie należy uwzględnić proces archiwizacji dokumentacji (miejsc i sposobu przechowywania danych, odpowiedzialności w tym zakresie).

Oczekiwać należy także krótkiego opisu prowadzenia audytu wewnętrznego jakości systemu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii w firmie.

Lista procedur powinna stanowić załącznik do opisu systemu. W zależności od wielkości, specyfiki, zakresu działania firmy, asortymentu leków może obejmować więcej lub mniej dokumentów.

Procedury zwykle opisują rolę i zakres działania osoby odpowiedzialnej za monitorowanie, sposób zbierania i przetwarzania danych o niepożądanych działaniach leków pochodzących z różnych krajów i z różnych źródeł, zbieranie dodatkowych informacji do otrzymanych opisów przypadków, wykrywanie duplikatów zgłoszeń, przekazywanie zgłoszeń drogą elektroniczną, kontroli jakości, ocenę medyczną przypadków, przygotowywanie raportów okresowych, wykrywanie sygnałów, ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania leków, udzielanie odpowiedzi na pytania ze strony organów kontroli leków, prowadzenia baz danych, innych sposobów archiwizowania informacji, postępowania w przypadku pilnych zmian dotyczących bezpieczeństwa, spełnienie zaleceń CHMP, zwłaszcza w odniesieniu do leków rejestrowanych w procedurze centralnej, przygotowywanie planu zarządzania ryzykiem, audyt wewnętrzny, szkolenie personelu.

Kolejna część opisu systemu powinna dotyczyć baz danych. Część ta powinna podawać nazwę bazy/baz, jej/ich lokalizację, sposób jej/ich używania, ewentualne powiązania pomiędzy bazami/systemami lub miejscami ich lokalizacji. Bazy powinny zostać scharakteryzowane poprzez opis ich funkcjonalności, oświadczenie o zgodności systemu z ustalonymi standardami elektronicznego przekazywania działań niepożądanych. Wymagane jest także dołączenie kopii dokumentu potwierdzającego rejestrację w systemie EudraVigilance. Należy także podać rodzaj aplikacji wykorzystywanej do elektronicznej transmisji przypadków działań niepożądanych. Ważne jest także oświadczenie o walidacji systemu i połączeń między innymi systemami oraz zdefiniowanie odpowiedzialności działu informatyki oraz działu wykonującego operacje na bazach danych.

Piątą częścią opisu systemu to podanie danych o umowach na przykład dotyczących wspólnej sprzedaży lub obowiązków monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, w tym także umów dotyczących przekazywania informacji z piśmiennictwa.

Szósta część opisu to opis systemu szkoleń personelu, w tym dokumentacja dotycząca szkoleń. Jak często i jakie typy szkoleń są przeprowadzane, w jaki sposób sprawdzany jest poziom nabytej w ich trakcie wiedzy.

Siódma część powinna dotyczyć sposobu przechowywania dokumentów z podaniem ich miejsc, czasu przechowywania.

Ostatnia część to opis nadzoru nad jakością systemu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii z uwzględnieniem działań zapobiegawczych i korekcyjnych.

Przedstawiony schemat opisu uwzględnia elementy systemu funkcjonujące w dużej firmie, sprzedającej swoje produkty w kilku państwach. Przy opisie systemu należy

na wstępie określić charakter firmy, której system został przedstawiony. Jest bowiem jasne, że gdy mamy do czynienia z firmą polską, która ma zarejestrowane produkty wyłącznie w Polsce nie należy opisywać organizacji firmy za granicami naszego kraju.

Z drugiej strony firma taka musi sprostać wszystkim ustawowym obowiązkom, które w firmie o zasięgu między narodowym rozłożonych jest na wiele podjednostek firmy. W zasadniczy sposób różnią się obowiązki osoby odpowiedzialnej za nadzór w firmie rdzennie polskiej, od obowiązków osoby pracującej w firmie międzynarodowej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem w Polsce i przesyłającej wszystkie informacje do centrali firmy.

W szczególnych przypadkach, gdy na Urzędzie Rejestracji ciąży obowiązek nadzoru nad realizacją postanowień Komisji Europejskiej w odniesieniu do danego leku wymagane jest przedstawienie wyczerpującego opisu działania systemu w Polsce. Wprowadzenie w życie wielu zaleceń sformułowanych na forum europejskim wymaga uwzględnienia przepisów prawnych, realiów funkcjonowania opieki zdrowotnej i sposobów funkcjonowania firm farmaceutycznych na poziomie danego kraju.

Obok oceny dokumentów - na przykład materiałów edukacyjnych, stanowiących element planu minimalizacji ryzyka stosowania danego produktu- Urząd Rejestracji musi być przekonany o możliwości realizacji wszystkich nałożonych przez Komisję zadań. W tym celu konieczne jest zapoznanie się z opisem systemu nie tylko na poziomie międzynarodowym, zawierającym krótkie omówienie działania przedstawicielstw, ale przede wszystkim z opisem odzwierciedlającym działanie podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## INFORMACJE RÓŻNE

### Zażywanie leków a migrena

Na sześćdziesiątym corocznym spotkaniu, American Academy of Neurology przedstawiono wyniki obserwacji wskazujących na związek między nadmiernym stosowaniem *opioioidów* i *barbituranów* a ryzykiem występowania przewlekłej migreny. W roku 2006 przeprowadzono wywiady z grupą 24 000 pacjentów, u których występowały epizody migreny (< 15 dni z bólami głowy w ciągu miesiąca) w roku 2005.

Między innymi poproszono o odpowiedź na pytanie o stosowane leki. U 209 pacjentów z tej grupy rozwinęła się przewlekła migrena (> 15 dni z bólami głowy w miesiącu).

Z analizy danych wynika, że stosowanie leków zawierających *barbiturany* (średni czas zażywania 6,7 doby) wiązało się ze zwiększeniem ryzyka rozwinięcia się przewlekłej migreny (OR 2,1; 95% CI 1,4; 3,17). Stosowanie leków przeciwbólowych z grupy *opioioidów* (średni czas ekspozycji 7,9 doby) wiązało się z podobnym ryzykiem (OR 2,01; 95% CI 1,4; 2,8). Autor badania sugerował, że ograniczenie stosowania leków tej grupy przez chorych z migreną może zapobiegać zwiększeniu częstości jej epizodów i nasilenia objawów bólowych.

Nie wykazano takiej zależności w odniesieniu do *niesteroidowych leków* przeciwbólowych i leków z grupy *tryptanów*.

Na podstawie: *Reactions* z 26 kwietnia 2008 r, No 1199,2

### Leki stosowane w stwardnieniu rozsianym

Kanadyjski ośrodek zbierający dane o niepożądanych działaniach leków przeprowadził analizę zgłoszonych w ciągu 10 lat niepożądanych działań leków towarzyszących terapii stwardnienia rozsianego preparatami o działaniu immunomodulującym.

Analiza objęła 888 zgłoszeń nadesłanych do Ośrodka od 19 marca 1996 roku do 31 marca 2006. Stu trzydziestu jeden pacjentów leczonych było *interferonem-beta-1a* (preparat Avonex), 496 *interferonem beta-1b* (preparat Betaferon), 174 *octanem glatirameru* (preparat Copaxone), 85 chorych otrzymywało interferon -beta 1a (preparat Rebif), 2 pacjentów otrzymywało jednocześnie Betaserone i Copaxone. W 92,2% przypadków zgłoszone działania niepożądane miały ciężki charakter. U 319 pacjentów reakcje ustąpiły bez trwałych następstw, 49 osób zmarło (w trzech przypadkach zgon nie miał związku z lekiem). U 30 pacjentów niekorzystne objawy utrzymywały się, a 490 chorych w dalszym ciągu doświadczało powikłania lub wynik zejścia objawów był nieznanym w czasie, gdy prowadzono powyższą analizę danych. Czterdzieści dziewięć i trzy dziesiąte procenta zgłoszeń pochodziło od pacjentów. Osiemdziesiąt osiem i siedem dziesiątych procent przypadków przekazali ośrodkowi przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego. Uzyskano także szczegółowe informacje związane z 16 niepożądanymi objawami, które wystąpiły u kobiet w ciąży oraz o 46 przypadkach zgonów, 5 zgłoszeniach powikłań polekowych u dzieci i 3 interakcjach lekowych.

Reakcje skórne i dotyczące płuc częściej towarzyszyły terapii *glatiramerem* w porównaniu do interferonu beta (16,8% vs 6,5% oraz odpowiednio 6,6% vs 5,6%). Podawanie interferonu beta częściej powodowało niepożądane reakcje neurologiczne i reakcje ze strony wątroby lub trzustki (22,1% vs 15,4% oraz odpowiednio 5,5% vs. 0,83%)

*Na podstawie Reactions z 17 maja 2008 roku, No 1202, 3*

### **Exubera – uaktualnienie informacji o leku**

Firma Pfizer wystosowała komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej tzw. *Dear Doctor Letter* informujący o przypadkach pierwotnego raka płuca, wykrytych u pacjentów stosujących preparat Exubera. Uaktualniona ulotka tego leku w części dotyczącej ostrzeżeń zawiera obecnie informacje na ten temat.

W badaniach klinicznych zdiagnozowano 6 przypadków pierwotnego raka płuca w grupie chorych stosujących preparat Exubera w stosunku do jednego przypadku w grupie kontrolnej. Jeden przypadek wykryto u pacjenta stosującego ten lek nie w badaniach klinicznych, ale już po jego wprowadzeniu na rynek. Obliczono, że częstość występowania pierwotnego raka płuca u chorych leczonych preparatem Exubera w badaniu klinicznym wynosi 0,13 przypadków na 100 pacjento-lat, a u chorych w grupie kontrolnej 0,02.

Firma Pfizer uważa, że liczba przypadków jest zbyt mała by określić związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem preparatu Exubera, a występowaniem raka płuca. Zwraca uwagę, że wszyscy zdiagnozowani pacjenci palili papierosy. Lekarzom zalecono wybranie alternatywnego leczenia dla pacjentów, którym zalecili preparat Exubera. Firma Pfizer wysłała także list do pacjentów, doradzając by chorzy nie przerywali leczenia bez konsultacji z lekarzem.

*Na podstawie: Reactions z 19 kwietnia 2008 r., No 1198, 3*

### **Leki na przeziębienie – ograniczenie stosowania w pediatrii**

Władze australijskie (The Australian Therapeutic Goods Administration -TGA) ogłosiły, że preparaty przeciwkaszlowe i stosowane w przeziębieniu, zawierające leki *przeciwhistaminowe* posiadające właściwości uspokajające będą dostępne dla dzieci poniżej dwóch lat wyłącznie z przepisu lekarza.

Najczęściej występującymi objawami u dzieci są: pobudzenie, halucynacje, bezsenność, nadmierne uspokojenie.

Decyzja ta wejdzie w życie od 1 września 2008 r., po wprowadzeniu odpowiednich przepisów. TGA zaapelowało do producentów by w drukach nie było zapisów o możliwości stosowania tych leków u dzieci poniżej 2 lat. Informację o tej decyzji przekazano także lekarzom i farmaceutom.

*Na podstawie: Reaction z 19 kwietnia 2008 r., No 1198,2*

Agencja brytyjska poprzez komisję UK Commission on Human Medicines ogłosiła, że niektórych leków nie należy już stosować u dzieci poniżej 2 lat.

Produkty z następującymi substancjami nie będą już dopuszczane do stosowania u dzieci poniżej dwóch lat.

- bromfeniramina, chlorfenamina, difenhydramina

- dekstrometorfan,

- guaifenesina, ipekakuana

- fenylefryna, pseudoefedryna, efedryna, oksymetazolina, ksylometazolina

Preparaty zawierające te substancje nie powinny być dostępne w otwartej części apteki. Agencja brytyjska zwraca uwagę, że preparaty te będą wydawane dla starszych dzieci pod kontrolą farmaceuty. Firmy farmaceutyczne wyraziły zgodę na wprowadzenie zmian w ulotkach dla pacjentów, polegające na usunięciu zapisów dotyczących dawkowania leku dla dzieci poniżej dwóch lat i dodaniu instrukcji dawkowania dla dzieci od 2 do 6 lat.

Agencja brytyjska doradza, by młodsze dzieci leczyć *paracetamolem* lub *ibuprofenem* i prostymi miksturami w przypadku kaszlu.

*Na podstawie Reactions z 3 kwietnia 2008 r., No 1196, 3*

### **Suplementy diety z selenem - ostrzeżenie**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ostrzegła przed stosowaniem suplementu diety ze zbyt dużą dawką selenu. Chodzi o preparat pod nazwą „Total Body Formula” i „Total Body Mega Formula”. W produktach tych dawka selenu przekracza dwustukrotnie dawkę zalecaną. Agencja otrzymała 43 zgłoszenia opisujące ciężkie działania niepożądane. Reakcje występowały po 5-10 dniach od rozpoczęcia zażywania preparatu. Występowała biegunka, uczucie zmęczenia, kurcze mięśniowe, bóle stawowe, utrata włosów, deformacja paznokci.

*Na podstawie Reactions z 19 kwietnia 2008 r., No 1198,2*

### **Lumirakoksib, wycofanie w Australii**

Władze australijskie Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) wycofały wszystkie produkty z *lumirakoksibem* po przypadkach uszkodzeń wątroby związanych ze stosowaniem tego leku. Od 10 sierpnia ubiegłego roku TGA otrzymał 8 zgłoszeń o ciężkich uszkodzeniach wątroby związanych ze stosowaniem *lumirakoksibu* w Australii. Po nadesłaniu pierwszego opisu przypadku komitet analizujący informacje o niepożądanych działaniach leków – Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) zainicjował przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania *lumirakoksibu*. Przypadki ciężkich uszkodzeń wątroby w Australii dotyczyły kobiet w wieku 52-75 lat. Siedem pacjentek zażywało *lumirakoksib* w dawce 200-400 mg na dobę przez 6 tygodni do 7 miesięcy. Ósma pacjentka zażywała lek przez 18 miesięcy, w dawce, której nie udało się ustalić. U pięciu chorych wystąpiła niewydolność wątroby, w dwóch przypadkach zakończona transplantacją narządu, dwie chore zmarły. Trzy przypadki dotyczyły żółtaczk o ciężkim przebiegu lub ostrego zapalenia wątroby.

ADRAC dokonał przeglądu danych z badań klinicznych pod kątem reakcji wątrobowych, Z przeprowadzonego przeglądu wyciągnięto wniosek, że zagrożenia terapii przeważają nad spodziewanymi korzyściami. TGA unieważniła rejestr leku i zaleciła pacjentom natychmiastowe przerwanie jego stosowania i zwrócenia się do lekarza w celu oceny ewentualnych symptomów uszkodzenia wątroby.

*Na podstawie Reactions z 12 kwietnia 2008r., No 1197,2*

### **Relenza- uaktualnienie ulotki**

Firma GlaxoSmithKline wystosowała komunikat do lekarzy informując o zmianie w informacji o leku *zanamivir* (preparat Relenza) dotyczącej możliwości wystąpienia reakcji neuropsychiatrycznych.

W ulotce dla pacjenta zamieszczono uwagę, że grypie mogą towarzyszyć różne objawy neurologiczne i behawioralne takie jak napady drgawkowe, halucynacje, delirium, nietypowe zachowanie. Reakcje te w niektórych przypadkach mogą prowadzić do zgonu.

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu, poczynionych głównie w Japonii stwierdzono delirium i zaburzenia zachowania prowadzące do uszkodzeń u pacjentów z grypą leczonych lekami z grupy *neuraminidazy*, włączając preparat Relenza. Objawy głównie występują u dzieci, zwykle pojawiają się nagle i szybko rozwijają. W drukach zamieszczono także wyjaśnienia, że objawy te mogą wystąpić nie tylko na początku leczenia, preparatem Relenza, ale też gdy grypa nie jest leczona. W zmienionej ulotce znajduje się wskazówka dla rodziców dzieci leczonych na grypę, by obserwowali je pod kątem oznak nietypowego zachowania i jeżeli takie symptomy zauważą niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem sprawującym opiekę nad dzieckiem.

*Na podstawie: Reactions z 12 kwietnia 2008 roku, No 1197, 2*

### **Stosowanie kwasu acetylosalicylowego po operacji kolana**

Zgodnie ze wstępnymi wynikami badań prezentowanych na 75 rocznym spotkaniu American Academy of Orthopaedic Surgeons stosowanie *kwasu acetylosalicylowego* w zapobieganiu powstawaniu powikłań zakrzepowych u pacjentów po przebytej operacji kolana może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę w odniesieniu do dotychczas zalecanych leków.

W badaniu analizowano informacje o 93 840 pacjentów, którzy przeszli operację wymiany stawu kolanowego między październikiem 2003 a wrześniem 2005. Chorzy po zabiegu chirurgicznym otrzymywali rutynowe leczenie lub *kwas acetylosalicylowy*. Z przeprowadzonego przeglądu wynika, że *kwas acetylosalicylowy* zmniejsza ryzyko powstawania skrzeplin po operacji. Współczynnik ryzyka powikłań zakrzepowych dla *kwasu acetylosalicylowego* jest niższy niż dla *warfaryny* i podobny jak dla leków podawanych w postaci iniekcji. Pacjenci zażywający kwas acetylosalicylowy nie wykazują różnic pod względem ryzyka krwawień czy umieralności, w porównaniu z chorymi leczonymi w konwencjonalny sposób. Stosowanie nowych, mniej

inwazyjnych technik operacji kolana sprawia, że można rozważać profilaktyczne stosowanie *kwasu acetylosalicylowego* zamiast dotychczas zalecanych leków.

*Na podstawie Reactions: z 15 marca 2008 r., No 1193*

### **Zgłaszanie niepożądanych działań leków przez pacjentów**

Amerykański związek konsumencki – Consumer Union oczekuje od stacji telewizyjnych pomocy w rozpowszechnianiu informacji o możliwości przekazywania przez pacjentów danych o niepożądanych działaniach leków. Chodzi o uruchomienie numeru telefonu oraz strony internetowej ułatwiającej przekazywanie pacjentom danych w systemie Medwatch bezpośrednio do agencji. Consumer Union krytykuje Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (Food and Drug Administration-FDA) za to, że niewiele robi w ramach edukacji na temat systemu zgłaszania powikłań polekowych. Inicjatywę włączenia telewizji poparło 56 000 ludzi (Związek zebrał ich podpisy w tej sprawie). Okazuje się, że większość ludzi nie wie o możliwości nadsyłania opisów przypadków niekorzystnych polekowych reakcji bezpośrednio do FDA. Szesnaście procent pytanym osób doświadczyło niepożądanych działań leków na tyle poważnych by przekazać o tym fakcie informacje do lekarza lub szpitala, ale tylko 35% zdawało sobie sprawę, że istnieje możliwość bezpośredniego przesłania danych do FDA. Ostatnio wprowadzone przepisy uwzględniają wymóg zamieszczania na opakowaniach leków napisu: „Zachęca się do zgłaszania negatywnych reakcji po lekach wydawanych z przepisu lekarza do FDA. Odwiedź stronę internetową [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) lub zadzwoń 1-8-FDA-1088”. Prawo nie nakłada na telewizję wymogu zamieszczania takiej reklamy. Raczej oczekuje się, że FDA zajmie się rozpowszechnianiem informacji. Związek konsumentów przypomina o roli pacjentów w pozyskiwaniu informacji o niepożądanych działaniach leków. W 2004 roku do FDA zgłoszono około 432 000 zdarzeń niepożądanych opisujących blisko 700 000 reakcji. Prawo nakłada na przemysł farmaceutyczny obowiązek zgłaszania niepożądanych działań leków. Pacjenci i lekarze przekazują dane dobrowolnie. Consumer Union zarzuca, że FDA niewiele uczyniła, by zwiększyć wiedzę pacjentów na temat zasad przekazywania informacji. Nie wszyscy są przekonani o słuszności idei bezpośredniego uczestnictwa pacjentów w systemie Medwatch. Obawiają się, że agencja zostanie zasypana ogromną ilością zgłoszeń. Przekazywanie danych za pośrednictwem lekarzy stwarza szansę, że część danych zostanie przez nich odrzucona.

*Na podstawie Scrip News z 18 kwietnia 2008 r., 20.*

### **Niepożądane działania leków a ciąża**

Na dorocznym spotkaniu Society for Maternal-Fetal Medicine zaprezentowano wyniki trzech badań ukazujących ryzyko wystąpienia niepożądanych działań *oksytocyny*, *metadonu* i *kortykosteroidów* podawanych kobietom w ciąży. W pierwszym badaniu wykazano zależność między podaniem maksymalnych dawek oksytocyny a ryzykiem pęknięcia macicy u kobiet po przebytym cesarskim

cięciu, rodzących siłami natury. Badanie objęło 792 kobiety. Dwieście siedemdziesiąt dwie otrzymały oksytocynę. U 62 nastąpiło pęknięcie macicy. Ryzyko takiego powikłania wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki leku do 6-10 j.m./min. (stosunek ryzyka 3,34 95% CI, 1,01, 10,98), a w dawce 21-30 j.m./min. (3,92;1,06;14,52) i 31-40 j.m./min (4,57; 1,00;20,85) w porównaniu do dawki 1-5 j.m./min.

W drugim badaniu wykazano wpływ stosowania przez kobietę ciężarną *metadonu* na obwód głowy niemowlęcia. Analizowano dane o 259 noworodkach urodzonych między 2000 a 2006 rokiem, których matki przyjmowały w ciąży *metadon* w dawce 1-5 mg (17 kobiet), 51-200 mg (76 kobiet), 101-150 mg (98 kobiet), 151-200 mg (46) kobiet. Po uwzględnieniu wieku, rasy, zażywania kokainy uzyskano dane świadczące o tym, że wraz ze wzrostem dawki *metadonu* zmniejsza się w znaczący sposób obwód głowy noworodków.

Trzecie badanie dotyczyło bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania cykli leczenia *kortykosteroidami* przed porodem (podawanie *kortykosteroidów* co 14 dni do 33 i 6/7 tygodnia ciąży lub do czasu porodu, jeśli ten wystąpił wcześniej. Badaniem objęto 1858 kobiet. W porównaniu z kobietami, które otrzymały pojedynczy cykl leczenia steroidami, dzieci urodzone przez matki poddane wielokrotnemu leczeniu miały mniejszą masę urodzeniową (2216g vs 2330g) i długość ciała (44,5 vs 45,4 cm). Obwód głowy wynosił (33,1 vs 31,7 cm). W obu grupach umieralność i śmiertelność nie różniły się.

*Na podstawie Reactions z 16 lutego 2008 r., No 1189, 5*

### **Uszczelnienie prawa odnoszącego się do bezpieczeństwa terapii w Wielkiej Brytanii**

Rząd brytyjski planuje obarczenie większą odpowiedzialnością firmy farmaceutyczne za przekazywanie pełnej informacji o prowadzonych badaniach klinicznych.

Decyzja ta została poprzedzona działaniem agencji brytyjskiej MHRA, która stwierdziła niemożność pociągnięcia do odpowiedzialności/oskarżenia firmy GSK za nieujawnienie danych z badania klinicznego wskazujących na to, że *paroksetyna* (preparat Seroxat) jest niebezpieczny dla pacjentów poniżej 18 roku życia. Mimo stwierdzenia, że firma nie przekroczyła prawa, szef agencji skrytykował postępowanie firmy, przypominając, że każda z firm farmaceutycznych jest odpowiedzialna za pacjentów stosujących ich leki i powinna informować o działaniach niepożądanych związanych z terapią tak szybko jak to jest możliwe. Dodał, że agencja znalazła istotne słabe punkty w obowiązującym prawie. Rozważania na tematy prawne znalazły się w BMJ, gdzie wskazano na konieczność ujawniania pełnych danych z badań klinicznych. Prawo powinno zostać tak skonstruowane, aby rozwiązać wszelkie wątpliwości, co do odpowiedzialności firmy za przekazanie wszystkich danych o działaniach niepożądanych. Wydawcy pisma zaapelowali o przyjęcie rozwiązań zbliżonych do amerykańskich, czyli US FDA Amendment Act z 2007 roku, które nakazuje okresowe przedstawianie danych z badań zarówno dotyczących produktów leczniczych jak wyrobów medycznych.

Na podstawie; *Reactions* z 22marca/29 marca 2008 r. No. 1194/1195, 4

### Stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA) w ciąży

Mimo znanych faktów o szkodliwym działaniu na płód leków tej grupy, ich stosowanie w Tennessee wzrosło. Z kohortowego retrospektywnego badania, w którym analizowano dane z lat 1986-2003 o 262 179 przypadkach urodzeń (zarówno żywych jak i martwych) wynika, że stosowanie leków z grupy IKA wzrosło z 11,2 ekspozycji na 10 000 w latach 1986-1988 do 58,9 na 10 000 ciężarnych w 2003 (RR 4,49; 95%CI 2,78; 7,25). Stosowanie IKA u kobiet w II i III trymestrze ciąży wzrosło w analizowanym przedziale czasowym (2,88;1,45; 5,75) i nie zmalało po umieszczeniu w 1992 r. w drukach informacyjnych na początku tekstu w czarnej ramce ostrzeżenia o zagrożeniach, jakie stanowi podawanie leku w ciąży. Leki z grupy IKA przepisywane były częściej kobietom w wieku > 35 lat niż kobietom < 25 lat (10,55; 6,12; 18,21)

Na podstawie *Reactions* z 22 marca/29 marca 2008 r, No 1194/1195, 4

### Topiramát- zgłoszenia o jaskrze

*Topiramát* jest lekiem przeciwpadaczkowym wskazanym albo w monoterapii albo w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci powyżej 2 lat. Znajduje także zastosowanie w profilaktyce migreny u dorosłych. Ośrodek australijski zgromadził 175 opisów przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego leku. Jedenaście z nich dotyczyło jaskry. Dziewięć zgłoszeń dotyczyło kobiet, dwa mężczyzn. Średnia wieku 36 lat (pomiędzy 22 a 47). W czterech przypadkach objawy pojawiły się w pierwszym miesiącu leczenia, u dwóch chorych w drugim miesiącu stosowania. Początek reakcji w pozostałych przypadkach nie jest znany. U 5 pacjentów objawy ustąpiły, u 3 utrzymywały się. W pozostałych trzech przypadkach zejście objawów jest nieznane.

*Topiramát* to lek, po którym zgromadzono w ośrodku australijskim najwięcej zgłoszeń o jaskrze (11). Pozostałe to *sertralina* (10), *tropikamid* (7), *wenlafaksyna* (6) oraz *bromek ipratropium*. Jednym z objawów migreny może być ból gałek ocznych. Należy jednak zwrócić uwagę na ten objaw u chorych nie cierpiących na migrenę.

Podawanie *topiramátu* należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia jaskry i wdrożyć leczenie, aby zapobiec trwałym ubytkom pola widzenia.

Na podstawie: *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No 2, 2008 ,9

### Ketokonazol - zawężenie wskazań

W Wielkiej Brytanii uaktualniono informację o *ketokonazolu* w postaci tabletek (preparat Nizoral). Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności i dostępność innych skutecznych leków przeciwgrzybiczych zrezygnowano z części wskazań do stosowania *ketokonazolu*. Agencja brytyjska zaleciła, aby lek w postaci doustnej podawać wyłącznie w przypadkach zapalenia mieszków włosowych wywołanego

przez *malassezia*, grzybicy skóry i przewlekłej drożdżycy, których nie można leczyć miejscowo. *Ketokonazol* należy podawać pacjentom z zakażeniami opornymi na *flukonazol*, *terbinafinę* czy *itraconazol* lub chorym źle znoszącym terapię tymi lekami. Agencja przypomniiała, że ryzyko wystąpienia reakcji toksycznych ze strony wątroby wzrasta wraz z dłuższym zażywaniem leku. Kurację powyżej 10 dniową należy zalecać i stosować wyłącznie po bardzo wnikliwym porównaniu korzyści z leczenia do zagrożenia. W czasie leczenia należy monitorować czynność wątroby. Oznaczenie czynności enzymów wątrobowych powinno się przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, w drugim i czwartym tygodniu terapii a następnie raz w miesiącu. Jeżeli którykolwiek z parametrów wątrobowych wzrośnie trzykrotnie ponad normę leczenie należy przerwać.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 2, 2008 r., 2*

### **Zolpidem - nowe ostrzeżenia**

W Australii wprowadzono nowe ostrzeżenia w informacji o leku *zolpidem*. Decyzję tę poprzedziło zgłoszenie przypadków dziwnych i niekiedy groźnych zaburzeń snu u pacjentów zażywających ten lek. Ośrodek australijski do stycznia 2008 roku zgromadził 1032 opisy przypadków reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem *zolpidemu*, z tego 394 dotyczyło nietypowych zachowań w czasie snu takich jak chodzenie, jedzenie i prowadzenie samochodu podczas snu.

W ostrzeżeniach umieszczonych w ramce zwrócono także uwagę, że *zolpidemu* nie wolno stosować łącznie z alkoholem i należy zachować ostrożność przy łączeniu go z innymi preparatami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Stosowanie leku należy ograniczyć do maksimum 4 tygodni i prowadzić je pod ścisłą kontrolą medyczną.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 2, 2008r., 5*

### **Heparyna - zanieczyszczone serie**

#### **USA**

Między 1 stycznia 2007 a 13 kwietnia 2008 w Stanach Zjednoczonych stwierdzono 131 zgonów u chorych stosujących heparynę. Zwrócono uwagę na zwiększenie liczby reakcji anafilaktycznych lub gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego po podaniu heparyny.

Z tych 183 przypadków zakończonych zejściem śmiertelnym aż 81 było reakcjami typu alergicznego. Siedemnastego stycznia 2008 r. firma Baxter rozpoczęła dobrowolne wycofywanie niektórych serii heparyny po stwierdzeniu ostrych reakcji alergicznych u chorych dializowanych, którym podawano produkty heparyny tej firmy. FDA wykryła, że zanieczyszczona jest substancja czynna „substancją podobną to heparyny, która nie jest heparyną obecną w ilości 5-20%. Okazało się, że jest to *przesulfonowany siarczan chondroityny*. FDA opracowała dwie metody skринingowe pozwalające na wykrycie tego związku w heparynie. Przeprowadzanie tych testów

jest obecnie obowiązkowe dla wszystkich wersji heparyny wprowadzanych na rynek amerykański.

### **Niemcy**

Agencja niemiecka zwróciła się do firmy Rotexmedica z poleceniem wycofania z rynku heparyny swojej produkcji. Ciężkie działania niepożądane stwierdzono u 80 dializowanych pacjentów, którzy otrzymywali produkty heparyny. Wystąpienie powikłań powiązane z preparatami heparyny wytwarzanymi z surowca pochodzącego z Chin. Agencja niemiecka zwróciła się do wszystkich firm farmaceutycznych mających zarejestrowane w tym kraju produkty heparyny o przeprowadzenie badań pod kątem występowania zanieczyszczeń w ich produktach. Firma Rotexmedica wydała oświadczenie, że nie może wykluczyć obecności zanieczyszczeń w swoich produktach.

### **Kanada**

W Kanadzie zanieczyszczenia stwierdzono w produktach heparyny firmy B. Braun Medical Inc.

Agencja kanadyjska rozesała 27 marca 2008 r. list do szpitali, zwracając lekarzom uwagę na konieczność ścisłego monitorowania pacjentów leczonych heparyną, przede wszystkim oznak spadku ciśnienia i reakcji nadwrażliwości z równoczesnym zapewnieniem sprzętu do reanimacji, gdyby takie reakcje się rozwinęły.

Agencja zwróciła także uwagę na brak zagrożenia ewentualnymi zanieczyszczeniami heparyny znajdującej się w powłokach wyrobów medycznych np. Trillium stosowanego w operacji pomostowania sercowo-płucnego. Z opublikowanych w New England Journal of Medicine badań *in vitro* wynika, że obecność *przesulfonowanego siarczanu chondroityny* w stężeniu poniżej 0,025 mcg/2 ml osocza nie wywołuje odpowiedzi biologicznej. Ewentualne stężenie tego zanieczyszczenia w preparacie Trillium jest co najmniej 50 razy niższe niż próg reakcji opisany w powyższym czasopiśmie.

Zidentyfikowano zanieczyszczenie heparyny *przesulfonowanym siarczanem chondroityny*. Takie same zanieczyszczenia stwierdzono w Stanach Zjednoczonych i Australii.

Agencja kanadyjska otrzymała od 1 stycznia 2007 do 6 marca 2008 jedno zgłoszenie o reakcji alergicznej po podaniu heparyny.

### **Francja**

Agencja francuska zwróciła się do fachowych pracowników opieki zdrowotnej o niestosowanie dożylnie preparatu Lovenox (*enoxaparin*) firmy Sanofi-Aventis, chyba, że są to sytuacje zagrożenia życia. Wyjątek stanowi produkt w dawce 30 000 j.m. anty Xa/3ml.

W niektórych seriach preparatu Lovenox stwierdzono zanieczyszczenia *chondroityną*. Agencja podała do wiadomości, że nie stwierdzono zanieczyszczeń w preparacie Fragmine (*dalteparin*) firmy Pfizer, Fraxiparine (*nadroparin*) firmy GSK, Innohep (*tinzaparin*) firmy Leo.

## Wielka Brytania

Agencja brytyjska zwróciła się do firmy Sanofi-Aventis by poinformowała o możliwości występowania zanieczyszczeń w ich produkcie (produkt sprzedawany pod nazwą Clexane). Do tej pory nie stwierdzono w Wielkiej Brytanii reakcji niepożądanych związanych z podaniem zanieczyszczonych produktów.

## Inne rynki

### Szwajcaria i Hiszpania

W ostatnich tygodniach wycofały z rynku produkty z heparyną  
Szwecja wysłała ostrzeżenie w sprawie możliwości zanieczyszczeń.  
Inne kraje europejskie badają produkty heparyny pod kątem wykrycia zanieczyszczeń

Podnoszone są pytania: Kto jest odpowiedzialny za zaistniałą sytuację?

FDA odpiera zarzuty o swojej odpowiedzialności za zaistniały stan rzeczy. Podkreśla się, że odpowiednie przepisy prawne i prowadzenie kontroli GMP w fabrykach nie zapewnia 100% kontroli.

Jako przykład podaje się produkcję roślin. Nawet po opracowaniu standardów dla danej rośliny np. jak sałatę należy uprawiać i pielęgnować, w jaki sposób i w jakich warunkach dostarczać ją do sklepów, to osoby opracowujące przepisy nie są w stanie skontrolować każdego pola i sprawdzić czy w dzień lub nocy nie dzieje się na nim coś wykraczającego poza prawidłowe procedury postępowania. Tylko producent sałaty jest w stanie pilnować uprawy.

Tym samym za produkt odpowiedzialna jest firma wypuszczająca go na rynek. Zagrożenie stwarza coraz dłuższy łańcuch firm pośrednich, dostawców surowców i dążenie do jak najtańszej produkcji leku.

*Siarczan chondroityny* jest substancją tanią, stosowaną jako suplement diety. Istnieje podejrzenie, że *przesulfonowany siarczan chondroityny* dodawany był świadomie do surowca. Być może wiązało się to z problemem dostarczenia mniejszej ilości czystego surowca, w związku z szerzącą się chorobą świń w Chinach (zespołu rozrodczo-oddechowego, *blue-ear pig disease*\*)

Nasuwa się wiele pytań: W jaki sposób zwiększyć nadzór na tych pośrednich etapach produkcji? Czy zwierzęta przeznaczone do produkcji powinny stanowić osobne stada, monitorowane przez całe ich życie? Czy system opieki zdrowotnej zaakceptuje wzrost kosztów leków związanych z prowadzeniem takich procedur? Jak postępować w takich przypadkach jak produkcja heparyn, do której potrzeba ogromnej liczby zwierząt?

Choroba wirusowa opisana w Stanach Zjednoczonych w połowie lat 80-tych wywołana przez *arterivirus* wykazujący silne powinowactwo do makrofagów płucnych w obrębie, których namnaża się i powoduje ich rozpad. Skutkiem jest zmniejszenie odporności i zapalenie płuc.

Na podstawie: *Reactions* z 5 kwietnia 2008 r., No 1196, 2

*Scrip* z 30 kwietnia 2008 r, No 3357, 1, 27, 24-26; *Scrip* z 14 maja 2008, 2

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/-2008/trillium-nth-aah->

## **Coroczne spotkanie WHO omawiające program Międzynarodowego Monitorowania Leków**

Niedawno w Buenos Aires zwołano coroczne zebranie przedstawicieli poszczególnych państw biorących udział w prowadzonym przez WHO programie monitorowania bezpieczeństwa leków. Uczestnicy dyskutowali o aktualnych problemach, czego wynikiem jest wydanie szeregu zaleceń.

### **Publiczny dostęp do danych o działaniach niepożądanych**

Problem udzielania informacji dotyczących działań niepożądanych pojawił się we wszystkich dwunastu agencjach rządowych, pracujących codziennie w zespole roboczym. Sprawa jest tym bardziej skomplikowana, że część z nich nie posiada jeszcze opracowanych procedur postępowania w tym zakresie.

Użytkownicy baz danych to przede wszystkim lekarze, pracownicy naukowci, epidemiolodzy, prawnicy, organizacje chroniące prawa pacjentów, media i politycy. Pytania, które najczęściej są zadawane w związku z działaniami niepożądanymi dotyczą zarówno bardzo podstawowych wiadomości takich jak: liczba raportów czy liczba zgonów, jak i szczegółów np.: rzadkich działań niepożądanych, sygnałów, zestawienia danych. Wobec rosnącego społecznego zainteresowania tematem, agencje rządowe wymagają udoskonalenia procedur, które umożliwią udzielanie odpowiedzi na szeroką gamę pytań. W celu podniesienia zaufania publicznego należy dopuścić przedstawicieli społecznych do tworzenia nowych rozwiązań prawnych.

Nie było ogólnego sprzeciwu, aby udostępnić informacje o działaniach niepożądanych osobom postronnym. Postanowiono, że dane powinno się jednak dostosować przed przekazaniem dla osób indywidualnych i organizacji, które o nie występują. Istotną kwestią była poufność danych. Zalecono uwzględnienie tego problemu przy tworzeniu nowych zasad i procedur. Opisy działań niepożądanych w całości dostępne mogą być jedynie podmiotom odpowiedzialnym. Osoby trzecie powinny zadeklarować, jakich informacji oczekują. Holenderska Agencja Rządowa (Netherlands National Centre ) udostępniła już bazę danych do wiadomości publicznej i gotowa jest podzielić się swoimi doświadczeniami w tym zakresie ( [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) ).

Informacje, których udziela, zostały np. : ograniczone do grup wiekowych, ponieważ dokładne określenie wieku mogłoby umożliwić identyfikację osoby.

### **Większa dostępność do wstępnych sygnałów**

Wstępny sygnał jest publikacją doniesień zebranych na podstawie pojedynczych zgłoszeń, dotyczących bezpieczeństwa (Individual Case Safety Reports – ICSR), które pochodzą z bazy danych WHO (Vigibase). Sygnały są odnotowywane przez Centrum Monitorowania w Uppsali ( Uppsala Monitoring Centre Review Panel - UMCRRP ) i rozprawdane dla wąskiego grona odbiorców tj. agencji rządowych

zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w poszczególnych państwach.

Istnieje wiele zalet udostępnienia wstępnych doniesień dla szerszej publiczności. Przede wszystkim staną się znane i bardziej zrozumiałe, co przyczyni się do wzrostu zaufania do działań w zakresie monitorowania. Informacje będą mogły być wykorzystane w badaniach naukowych i dostarczą informację zwrotną osobom zgłaszającym przypadki.

Wady to z pewnością możliwość błędnej interpretacji informacji i wywołanie niepotrzebnej paniki. Przed udostępnieniem wstępnych doniesień szerszej publiczności, wskazane byłoby opisanie procedury zbierania zgłoszeń, analizowania ich i dokonywania ocen wyników.

Zaproponowano, aby wszystkie sygnały były publikowane w tym samym magazynie, w którym stworzy się podmiotom handlowym możliwość wyrażenia opinii na ich temat. Agencje rządowe powinny być zawiadomione wcześniej. Zgłoszenia należałoby klasyfikować w celu lepszej oceny, biorąc pod uwagę np.: zmianę w ich liczbie czy wzrost liczby określonych przypadków.

### **Wymiana informacji**

Ustalono, że istnieje potrzeba zaangażowania konsumentów i pacjentów w monitorowanie niepożądanych działań leków. Niepokoje budzi jednak spodziewana różna jakość sporządzanych przez nich zgłoszeń: niekompletność informacji i problemy z dostępem do lekarza.

W większości krajów radzi się pacjentom, aby sporządzali zgłoszenia, które powinni przekazać swoim lekarzom lub farmaceutom. Niektóre agencje rządowe zezwalają na kierowanie doniesień bezpośrednio do siebie, chociaż większość agencji nie jest tym zainteresowana ze względu na brak dobrze opracowanych procedur i zasad przyjmowania zgłoszeń. Niektóre państwa mogą przyjąć zgłoszenia od grup będących w obszarze szczególnego zainteresowania. W krajach rozwijających się pacjenci mogą dokonać zgłoszenia tylko za pośrednictwem pracownika służby zdrowia.

W kilku krajach dostępna jest także Gorąca Linia Informacyjna.

EudraVigilance w Unii Europejskiej nie przyjmuje doniesień od pacjentów. W tym systemie przyjmuje się zgłoszenia potwierdzone medycznie.

Pacjenci mają prawo do informacji zwłaszcza, że system monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych służy przede wszystkim ochronie ich zdrowia. Włączenie pacjentów do współpracy poprawi działanie systemu i ostatecznie przyczyni się do wzrostu bezpieczeństwa. Sposób zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów powinien być odpowiednio do nich dostosowany. Doniesienia konsumenckie zaakceptowane przez agencje rządowe należy dostarczać do bazy danych WHO, która dotyczy działań niepożądanych leków w Centrum Monitorowania w Uppsali.

## **Bezpośrednia reklama**

Zgodnie wskazuje się potrzebę wycofywania się z bezpośredniej reklamy produktów leczniczych.

## **Ryzyko w szczególnych populacjach: kobiety i dzieci**

Dostępność danych na temat bezpieczeństwa leków stosowanych u ciężarnych i karmiących kobiet jest niewielka. Kobiety mogą być nieświadomie narażone na niebezpieczne produkty. Odnotowuje się ewidentny brak wiedzy, edukacji i opieki lekarskiej w miejscach o małej dostępności usług medycznych. Intensywne systemy monitorowania mogłyby doprowadzić do powstania rejestru ciąż i gromadzenia ewidencji na temat wad wrodzonych oraz innych zaburzeń związanych z życiem płodowym.

Istnieje pilna potrzeba edukacji personelu medycznego, pacjentów i środków masowego przekazu na temat bezpieczeństwa stosowania leków przez kobiety w okresie rozrodczym. Pożądane byłoby stworzenie medycznego centrum informacyjnego.

Dzieci są szczególnie narażone na działania niepożądane produktów leczniczych ze względu na specyficzne dla tego wieku odrębności fizjologiczne. Dawkowanie wielu leków dla dzieci nie zostało dostatecznie dopracowane. Często stosuje się leki u dzieci, mimo, że jest to niezgodne z oficjalną rejestracją. W konsekwencji leki są nieprawidłowo podawane. Wymaga się obecnie przeprowadzania badań klinicznych nad lekami dla dzieci przed wprowadzeniem ich na rynek.

Centra toksykologiczne stanowią nierzadko cenne źródło informacji o działaniach niepożądanych leków.

WHO opublikowało broszurkę promującą bezpieczeństwo produktów leczniczych dla dzieci. Następna konferencja organizowana z inicjatywy WHO dla agencji rządowych zajmujących się lekami (International Conference of Drug Regulatory Authorities - ICDRA), która odbędzie się w Szwajcarii, poświęcona będzie omówieniu lepszej jakości leków pediatrycznych.

## **Zwiększenie obszaru działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii- błędy medyczne (Medication Errors - ME\*)**

Nadzór w zakresie monitorowania błędów medycznych powinien być poszerzony. Przyczyni się to z pewnością do wzrostu ich wykrywalności. Istniejące systemy nie są w pełni efektywne z powodu niespójnej terminologii oraz mało pomocnej prezentacji informacji. Ośrodki zajmujące się monitorowaniem niepożądanych działań leków nie mogą w sposób zadawalający przeprowadzić analizy przyczyn wystąpienia błędów medycznych i pokierować działaniami naprawczymi.

Kwestia połączenia zgłoszeń o działaniach niepożądanych i zgłoszeń o błędach medycznych wymaga rozważenia. Istnieją wspólne obszary, które mogłyby zostać poddane szczegółowej analizie.

Wnioski:

- zalecono współpracę agend rządowych z odpowiednimi instytucjami w kwestiach związanych z błędami medycznymi;
- agendy rządowe powinny uzupełniać i zwracać kwestionariusze, żeby zapewnić kompletność i klarowność danych;
- Centrum Monitorowania w Uppsali ( Uppsala Monitoring Centre- UMC ) powinno udoskonalać stronę internetową prezentującą działania zespołu pracującego nad błędami medycznymi;
- powinny być organizowane spotkania, w celu omówienia postępu pracy i bieżących problemów;
- zaleca się kontynuowanie współpracy ze Światowym Związkiem ds. Bezpieczeństwa Pacjentów ( World Alliance for Patient Safety ) .

\* Nie ma jednoznacznego polskiego tłumaczenia angielskiego terminu „medication error”, tu medication error- błąd związany ze stosowaniu leku (dawkiowanie, droga podania, sposób podania itp.).

### **Komunikacja i zarządzanie sytuacjami kryzysowymi**

Zarządzanie sytuacjami kryzysowymi to między innymi, umiejętność radzenia sobie ze środkami masowego przekazu oraz zdolność efektywnego porozumiewania się z ludźmi w sytuacjach kryzysowych. Wykorzystanie tych cech okazuje się istotne, gdy pojawią się niespodziewane poszczepienne działania niepożądane albo dochodzi do wycofania lub wstrzymania w obrocie produktu leczniczego. Pacjenci i pracownicy służby zdrowia powinni starać się współpracować nad wyjaśnieniem sytuacji.

Zadaniem agend rządowych jest nadzór nad zaleconymi procedurami operacyjnymi i protokołami postępowania. Umożliwia im to przewidywanie, przygotowanie i planowanie przyszłych wydarzeń. Protokoły powinny podkreślić priorytetową rolę komunikacji. Zasugerowane zostało powołanie godnych zaufania ludzi, którzy potrafiliby zarządzać w sytuacjach kryzysowych oraz sporządzenie materiałów poświęconych temu zagadnieniu. Zaleca się przeprowadzenie szkoleń dotyczących procesów zarządzania i umiejętności komunikacji w sytuacjach kryzysowych.

Istotny jest sposób obchodzenia się z roszczeniami pacjentów, którzy podważają decyzje władz odpowiedzialnych za zdrowie publiczne. Należałoby zapoznać się z kulturą i środowiskiem, z jakiego się wywodzą i stworzyć im warunki do wypowiedzenia swoich obaw. W trakcie prowadzenia sprawy, rzecznik agencji rządowej powinien wykazać się dużym taktem i wyczuciem.

### **Intensywne monitorowanie – CEM (Cohort Event Monitoring)**

Intensywne monitorowanie dokonuje analizy rejestrów, śledzących zdarzenia w programach monitorowania leków na bazie przepisanych recept. Powinno być włączone w szkolenie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. CEM ma na razie wiele deficytów w terminologii, jaką stosuje. Należy poszerzyć słownik działań niepożądanych z uwzględnieniem kontekstu kulturowego.

Zespół CEM zaproponował uaktualnienie terminologii WHO – ART i słownika działań niepożądanych stworzonego przez Nowozelandzki Program Intensywnego Monitorowania Produktów Medycznych ( New Zealand's Intensiva Medicines Monitoring Programme) z zastrzeżeniem zachowania tego, co już zostało stworzone i z uwzględnieniem postępu, który nastąpił w naukach medycznych. Celem udoskonalenia słownika jest również podniesienie jakości działania baz danych jak np.: Vigiflow ( [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org) ).

Narzędzie zarządzania bazą danych powinno zostać przystosowane do otrzymywania zgłoszeń CEM.

### **Stymulowane monitorowanie spontanicznego (Stimulated Passive Reporting-SPR)**

W czasie konferencji rozważano kwestię stymulowania monitorowania spontanicznego (Stimulated Passive Reporting – SPR).

Zastosowano tę metodę w Południowej Afryce jako zachętę do przesyłania opisów działań niepożądanych leków antyretrowirusowych. Celem zespołu pracującego nad SPR było określenie, czy SPR mogłoby zaistnieć jako metoda udoskonalenia zgłoszeń spontanicznych działań niepożądanych. Zgodzono się, że SPR nie jedynie spełniło tej roli, ale odpowiednio użyte, mogłoby efektywnie dopełnić istniejący system nadzoru. SPR stwarza zagrożenie, że piszący raporty ograniczą się do zgłaszania jedynie wybranych działań niepożądanych. Może to wpłynąć negatywnie na ilość sygnałów o działaniach produktów leczniczych.

*Na podstawie: WHO Drug Information Vol 22, No. 1, 2008 r.: Pharmacovigilance Focus*

### **Toksyna botulinowa - raporty o niepożądanych reakcjach**

Amerykańska Agencja d.s. Żywności i Leków (FDA) ogłosiła doniesienie o ocenie bezpieczeństwa stosowania *toksyn botulinowych*. Można zaobserwować związek między lekiem a pojawiającymi się zaburzeniami oddechowymi i przypadkami śmierci pacjentów. Działania niepożądane wystąpiły głównie u dzieci z porażeniem mózgowym typu spastycznego, w większości poniżej 12 rż.. *Toksyny botulinowe* są zarejestrowane w USA powyżej tego przedziału wiekowego. FDA zwraca uwagę na fakt, że działania niepożądane mogą pojawić się zarówno w ciągu pierwszej doby, jak i dopiero po kilku tygodniach od zastosowania produktu. Agencja zaleca poinformowanie pacjentów o możliwości wystąpienia objawów takich jak: trudności z przelknięciem, mówieniem, zmniejszona siła mięśniowa oraz problemy z oddychaniem, które niezwłocznie należy skonsultować z lekarzem. Doniesienie podkreśla, że przypadki śmiertelne miały miejsce jedynie wśród dzieci, natomiast nie odnotowano zgonów wśród dorosłych. W trakcie oceny jest związek między dawkowaniem a występowaniem działań niepożądanych.

*Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 2, 2008r.*

## Wpływ leków alkalinizujących na farmakokinetykę rozuwastatyny

Zgodnie z wynikami badania, jednoczesne podawanie *rozuwastatyny* oraz leków alkalinizujących (w postaci zawiesiny) powodowało obniżenie ekspozycji na lek w organizmie o około 50%.

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne z trzema ramieniami. W ciągu 3 dni 14 ochotników płci męskiej otrzymywało pojedynczą dawkę *rozuwastatyny* w wysokości 40 mg, *rozuwastatynę* w dawce 40 mg i 20 ml zawiesiny leku alkalinizującego (która zawierała wodorotlenek aluminium 220 mg/5 ml oraz wodorotlenek magnezu w dawce 195 mg/5 ml) podawane jednocześnie, oraz *rozuwastatynę* w dawce 40 mg, a 2 godziny później zawiesinę z lekiem alkalinizującym.

Stwierdzono, że kiedy podawano *rozuwastatynę* jednocześnie z lekiem alkalinizującym, średnie wartości pola powierzchni pod krzywą oraz stężenia maksymalnego *rozuwastatyny* w osoczu były mniejsze o odpowiednio 54 i 50 %, w porównaniu do stosowania samej *rozuwastatyny*. Analiza statystyczna potwierdziła interakcję farmakokinetyczną. Obniżenie średnich wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) oraz stężenia maksymalnego było mniej znaczące jeśli lek alkalinizujący podawano 2 godziny po zastosowaniu *rozuwastatyny* – odpowiednio o 22 i 16%. Sformułowano zalecenie, aby unikać podawania leków zawierających wodorotlenek glinu i magnezu do 2 godzin po zażyciu *rozuwastatyny*.

Na podstawie: *Reactions*, No 1202 z 17 maja 2008 r.

## Działania niepożądane zakończone zgonem – problem na dużą skalę

Działania niepożądane leków, a zwłaszcza zgony w wyniku powikłań związanych ze stosowaniem leków, mogą stanowić duży problem zdrowotny. Badacze z Norwegii i Szwecji przeprowadzili badanie, z którego wynika, że 3% zgonów jest następstwem działań niepożądanych.

W badaniu analizowano przyczynę zgonu co siódmej osoby, wybieranej losowo spośród zaewidencjonowanych w 3 rejonach w Szwecji w 2001 roku. Liczba analizowanych przypadków wyniosła 1574. Zaobserwowano, że 49 zgonów było prawdopodobnie wynikiem powikłań stosowania leków (3,1% - 95% CI, 2,2% do 4,0%). Najczęściej był to krwotok z przewodu pokarmowego (37%), następnie krwotok do ośrodkowego układu nerwowego (29%), choroby układu krążenia (10%) i inne krwotoki (8%). Spośród stosowanych leków, najwięcej zgonów wynikało ze stosowania leków przeciwzakrzepowych (86% analizowanych przyczyn wymieniało lek przeciwzakrzepowy), kolejne to inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz *niesteroidowe* leki przeciwzapalne – odpowiednio w 19 % i 17% zgłoszeń). Ogółem 33 różne leki przyczyniły się do 49 zgonów, a w 19 przypadkach był podejrzewany więcej niż jeden lek.

Ekstrapolując te dane i częstość zgonów w wyniku działań niepożądanych ocenioną jako 3,1 % na całą populację szwedzką, można oczekiwać, że śmiertelne powikłania farmakoterapii zajmują 7 miejsce w liście przyczyn zgonów, jak twierdzą badacze.

Na podstawie: *Reactions*, No 1202 z 17 maja 2008 r.

## Czy suplementacja antyoksydantami przedłuża życie?

Badania na zwierzętach i mechanizmy fizjologiczne, oraz niektóre badania sugerują, że suplementacja diety preparatami zawierającymi antyoksydanty może przedłużyć życie. Wyniki badań są niejednoznaczne: niektóre badania obserwacyjne potwierdzają powszechny pogląd, że tego rodzaju suplementacja wydłuża życie, wyniki innych nie potwierdzają tego efektu lub sugerują skrócenie życia. Większość badań randomizowanych wykazuje brak skuteczności tego rodzaju interwencji.

Celem pracy grupy badaczy związanych z The Cochrane Collaboration była odpowiedź na następująco określony problem badawczy: jak suplementacja preparatami działającymi antyoksydacyjnie wpływa na umieralność osób włączonych do randomizowanych badań klinicznych. W badaniach włączonych do analizy brały udział osoby zdrowe, co oznacza, że w tych badaniach określano skuteczność suplementacji w profilaktyce pierwotnej, oraz osoby z rozpoznaną chorobą, czyli określano skuteczność interwencji w profilaktyce wtórnej. Interwencja w tych badaniach polegała na podawaniu dodatkowych dawek (poza otrzymanymi w zrównoważonej diecie) beta-karotenu, witaminy A, Witaminy C, selen. Wyniki z grupy aktywnej (interwencyjnej) porównywano z wynikami grupy, która otrzymywała placebo i z grupą, która nie była poddana żadnej interwencji. Suplementy zawierające antyoksydanty podawano pojedynczo lub w następujących zestawieniach :

- beta-karoten i witamina A
- beta - karoten i witamina C
- beta karoten i witamina E
- witamina A i witamina C
- witamina C i witamina E
- witamina E i selen
- selen i cynk
- beta-karoten, witamina C, witamina E
- beta-karoten, witamina C, witamina E, selen, cynk
- witamina A, witamina C, witamina E
- witamina A, witamina C, witamina E, selen, cynk
- witamina A, witamina C, witamina E, selen, metionina, ubichinon (koenzym Q).

Dawki dobowe poszczególnych suplementów podawanych zarówno pojedynczo, jak i w zestawieniach były następujące:

- beta-karoten, od 1,2 mg do 50 mg, średnia 18 mg.
- Witamina A, od 1333 IU do 200 000 IU, średnia 20219 IU
- Witamina C, od 60 mg do 2000 mg, średnia 497 mg
- Witamina E ,od 10 IU do 5000 IU, średnia 575 IU
- Selen, od 20 µg do 200 µg, średnia 99 µg

Wszystkie preparaty podawano doustnie przez okres od 28 dni do 12 lat (średnia 2,8 roku). Okres obserwacji wszystkich badań wynosił 3,4 roku.

Badacze wyszukali 16111 doniesień naukowych i opisów 815 badań klinicznych związanych z postawionym problemem badawczym korzystając z zasobów następujących baz danych: The Cochrane Library (Issue 3, 2005 r. ), MEDLINE (od 1966 r. do października 2005 r. ), EMBASE (od 1985 r. do października 2005 r.), Science Citation Index Expanded (od 1945 r. to października 2005 r. ).

Do metaanalizy włączono 67 badań klinicznych, z których 39 zaprojektowano jako badania równoległe, 26 było badaniami równoległymi z jednym ramieniem aktywnym (uczestnicy byli poddani interwencji), oraz 2 badania skrzyżowane. Populacja włączona metodami randomizacyjnymi do wszystkich badań liczyła 232550 osób i była reprezentatywna dla ogółu populacji ludzkiej: wiek od 18 do 103 lat, zamieszkująca wszystkie kontynenty (z wyjątkiem Afryki), symetryczny rozkład wg. płci i inne. Skuteczność profilaktyki pierwotnej badacze ocenili na podstawie 21 badań klinicznych, w których uczestniczyło 164439 zdrowych osób, skuteczności profilaktyki wtórnej dotyczyło 21 badań, do których włączono 68111 pacjentów z zaburzeniami/chorobami następujących układów/ narządów: pokarmowego (10 badań) krążenia (9 badań), nerwowego (6 badań), choroby oczu (5 badań), choroby skóry (5 badań), choroby reumatyczne (2 badania), choroby nerek i układu krążenia (1 badanie), choroby układu wydzielania wewnętrznego (1 badanie), oraz niedokładnie określone (7 badań). Głównym punktem końcowym metaanalizy badań oceniających skuteczność suplementacji w prewencji pierwotnej była umieralność i zapadalność na nowotwory złośliwe (umieralność ogólna niezwiązana z konkretną przyczyną i śmiertelność). W metaanalizie badań oceniających skuteczność suplementacji w prewencji wtórnej dodatkowym punktem końcowym ocenianym przez badaczy było nasilenie choroby/zaburzenia.

Badacze na podstawie wyników metaanalizy uwzględniającej czynnik losowy wystąpienia danego zdarzenia (w tym przypadku śmierci) stwierdzili, że stosowanie antyoksydacyjnych suplementów diety nie wpływa istotnie na umieralność (RR 1,02, 95% CI, 0,99 - 1,06).

Wymownym jest fakt, że gdy badacze przeprowadzili metaanalizę uwzględniającą konkretny czynnik (np. chorobę nowotworową) potencjalnie związany z wystąpieniem śmierci stwierdzili istotny statystycznie wzrost umieralności ( RR 1.04, 95% CI 1.02 to 1.06 ). Szczegółowe analizy statystyczne, do których wykorzystano dane z badań o niskim ryzyku stronniczości wykazały, że stosowanie suplementów diety istotnie statystycznie zwiększa umieralność. Zjawisko to dotyczy suplementacji witaminą A ( RR 1.16, 95% CI 1.10 - 1.24), beta- karotenu (RR 1.07, 95% CI 1.02 - 1.11) i witaminy E (RR 1.04, 95% CI 1.01 - 1.07).

Autorzy badania proponują, aby wszystkie suplementy diety o właściwościach antyoksydacyjnych uznać za produkty lecznicze i zastosować właściwe procedury rejestracyjne, które pozwolą prawidłowo ocenić stosunek korzyści do ryzyka związany z ich stosowaniem.

Postulat ten, mimo, że jest oparty na dowodach naukowych nie ma szans na realizację w konfrontacji z powszechnym przekonaniem o dobroczynnym działaniu tej grupy substancji.

*Na podstawie: Antioxidant supplements for prevention of mortality In healthy participants and patients with various disease (Review), Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C, Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD007176.DOI:10.1002/14651858.CD007176*