



BIULETYN LEKÓW

2008, Nr 4

Szanowni Państwo!

Przygotowaliśmy ostatni w tym roku numer naszego kwartalnika. Jak zawsze znajdziecie w nim Państwo przegląd wybranych informacji z piśmiennictwa na temat niepożądanych działań niektórych leków. Przypominamy przy tej okazji, że na stronie internetowej w zakładce „Komunikaty bezpieczeństwa” znajdują się pilne informacje dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii. Materiał zamieszczony na początku niniejszego Biuletynu stanowi komentarz do artykułu zawartego w pierwszym tegorocznym numerze i odnosi się do planowanych zmian w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Teraz pozostaje tylko czekać, kiedy i które z propozycji zostaną zrealizowane i w jakim stopniu wpłynię to na jakość i efektywność pracy w tej dziedzinie. Korzystając z okazji, że udało się nam zredagować Biuletyn przez Bożym Narodzeniem, składamy wszystkim naszym Czytelnikom najserdeczniejsze życzenia pogodnych Świąt i samych sukcesów w Nowym Roku.

Redakcja

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

Spis treści:

Pharmacovigilance - przyszłość a oczekiwania.....	2
Opis przypadku - cilazapril.....	10
Informacje różne	12

Pharmacovigilance - przyszłość a oczekiwania

Agata Maciejczyk z Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji

Pytając o przyszłość i oczekiwania dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii należy najpierw zadać pytanie: czyja przyszłość? i czyje oczekiwania? Musimy pamiętać z jak wieloma podmiotami biorącymi udział w systemie mamy do czynienia.

Zainteresowane strony to:

- pacjenci i ich rodziny
 - pracownicy opieki zdrowotnej
 - system służby zdrowia państwowej i prywatnej- placówki
 - ośrodki akademickie/naukowe
 - towarzystwa zrzeszające różne grupy chorych (np. chorych na cukrzycę, na stwardnienie rozsiane, rodziców dzieci chorych na mukowiscydozę, rodziny chorych na chorobę Alzheimera itd.)
 - prasa - od naukowej do tabloidów goniących za sensacją
 - towarzystwa ubezpieczeniowe/prawnicy
 - przemysł farmaceutyczny.

Uczestnictwo w systemie odbywa się na różnych zasadach (pod przymusem prawa, na zasadzie dobrowolności) i w różnym stopniu. Oczekiwania, a przede wszystkim priorytety poszczególnych grup nie są tożsame.

Można przytoczyć oczekiwania różnych grup:

Pacjent – liczy na skuteczne, bezpieczne, wygodne leczenie, na które go stać.

Lekarz- chciałby mieć możliwość wyboru i dostępność do leku dla pacjenta w każdej sytuacji klinicznej

Przemysł farmaceutyczny – dąży do zapewnienia zysku przedsięwzięciom. W wersji pesymistycznej zakłada co najmniej zwrot poniesionych nakładów, jakie pociąga za sobą wprowadzenie nowego produktu na rynek, w tym przede wszystkim badaniem nad lekiem, jego rejestracją i promocją.

Państwo – ma obowiązek zagwarantowania obywatelom prawidłowego leczenia za przeznaczone w budżecie fundusze.

Można sobie wyobrazić sytuacje, gdy interesy grup się pokrywają. Wykrycie nowego, skutecznego bezpiecznego, stanowiącego postęp w terapii leku przynosi pożytek wszystkim stronom–ale jest to przykład idealny.

W rzeczywistości często napotykamy na konflikty interesów, sprzeczności itd.

Nakłady na system opieki zdrowotnej- są za małe, nawet w bogatych państwach- postęp w medycynie sprawia, że terapia jest coraz droższa. Leczeni są pacjenci, którzy przy niższym poziomie medycyny nie mieliby szansy na przeżycie.

Nakłady na naukę są za małe, szczególnie w uboższych krajach. Od lat podkreśla się niedoinwestowanie nauki polskiej.

Skutki niepożądanych działań leków są ogromne (wiadomo, że powikłania polekowe znajdują się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów).

Z drugiej strony oczekiwania społeczne są bardzo duże i stale rosną.

Organizacja systemu opieki zdrowotnej jest mało przyjazna zbieraniu informacji. Bezpośredni kontakt lekarza z pacjentem jest coraz krótszy. W procesie leczenia coraz większe znaczenie mają badania diagnostyczne, będące jedną ze składowych tzw. „odhumanizowania medycyny”.

Ranga działów zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest niezbyt wysoka i to zarówno jeżeli chodzi o agencje rejestracyjne jak firmy farmaceutyczne.

Wykrycie nowego groźnego niepożądanego działania leku powoduje wrzawę, szuka się winnych, nieprawidłowości, zaniedbań, oszustw. Obwinia się naukowców, przemysł, organy kontroli leków i lekarzy. Tylko wówczas postrzega się problem monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii jako ważny. Gdy nic spektakularnego się nie dzieje - co może też niestety oznaczać ciszę przed burzą - sprawy nadzoru nad bezpieczeństwem schodzą na dalszy plan - zarówno bardzo prozaicznie przy podziale budżetu, przydzielaniu etatów jak i rangi, jaką przypisuje się tej aktywności. Innym niepokojącym aspektem jest fakt, że nikt nie chce mówić i słuchać o potencjalnych powikłaniach polekowych. Jest to psychologicznie uzasadnione.

Wiedza o powikłaniach polekowych, będąca składową wiedzy o leku jest wiedzą niechcianą.

Pacjent unika jej w obawie przed komplikacjami

Lekarz, jeżeli u jego pacjenta wystąpią powikłania farmakoterapii ma poczucie winy, lęk przed odpowiedzialnością

Przemysł farmaceutyczny - wiąże wykrycie nowych działań niepożądanych z ograniczeniem stosowania leku, a więc ze stratami.

Systemy nadzoru działają od dziesięcioleci. Za początek europejskiego systemu przyjmujemy wczesne lata 60-te (rok 1961 publikacja na temat talidomidu). Od tego czasu bardzo wiele zrobiono zarówno na płaszczyźnie międzynarodowej jak i w poszczególnych krajach.

Mamy:

- organizacje międzynarodowe:

Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization-WHO*) i stworzony przez nią specjalny międzynarodowy program zbierania danych, w którym od początku lat 70- uczestniczy także nasz ośrodek jako polski ośrodek narodowy,

Międzynarodową Radą Towarzystw Medycznych (*Council for International Organization of Medical Sciences-CIOMS*), która opracowała wytyczne, wzory dokumentów- m.in. formularz, na którym firmy najczęściej zgłaszają opisy przypadków, schemat okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR i wiele innych

-program Światowej Organizacji Zdrowia

- centralną bazą danych w Uppsali gromadzącą dane o działaniach niepożądanych z całego świata

- organizacje unijne *European Medicines Agency- EMEA, The Committee for Medicinal Products for Human Use -CHMP, Pharmacovigilance Working Party*)

- wspólne standardy, procedury, wymagania, decyzje

- system europejski elektronicznego przekazywania zgłoszeń o działaniach niepożądanych Eudravigilance

- wspólne przepisy- dyrektywy, rozporządzenia, wytyczne europejskie
- współpracę międzynarodową – przykładem może być konferencja ICH (UE, USA, Japonia).

Jednak mimo ogromnej włożonej pracy wysiłek jest niewspółmiernie duży do rezultatów.

Stan faktyczny budzi niepokój ponieważ:

-brak jest danych o całości zjawisk – widzimy „czubek lodowej góry”

-rzadko mamy pewność co do związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją

- nikt nie oszacował ile analiz pozostaje błędnych lub nie doczekuje się rozwiązania.

-rejestracja leku nie jest równoważna z jego bezpieczeństwem – a takie przekonanie mają zarówno pacjenci jak i fachowi pracownicy służby zdrowia, utwierdzani w tym przekonaniu przez prężnie działający marketing przemysłu farmaceutycznego.

W interesie firm leży rejestracja jak największej liczby produktów. Nawet przy założeniu idealistycznym, że wszystkie zarejestrowane produkty są wartościowe, a każdy nowy lek jest lepszy od starego musimy zdawać sobie sprawę, że nowy lek to także wiedza o nim. Lekarz, który nie ma wystarczającej i obiektywnej informacji o leku sam swoją działalnością stanowi potencjalne zagrożenie. Część państw woli mieć na swoim rynku mniej, ale sprawdzonych leków.

W takim systemie wprowadzenie nowego musi wiąże z decyzją o wycofaniu starego. Przy takim modelu rynek leku zmienia się wolniej i łatwiej nadażyć z uzupełnianiem wiedzy farmakologicznej, w tym o zagrożeniach, jakie niesie farmakoterapia,

-brak instytucji zajmujących się „starymi” lekami – wszyscy skupiamy się na nowych lekach i nowych działaniach niepożądanych. Wiadomo jednak, że część ndl „wychodzi” po wielu latach.

-brak dobrych badań porejestracyjnych – z góry wiadomo, że są one drogie, a ich wyniki mogą okazać się niekorzystne dla leku. Trudno więc dziwić się oporowi firm przed ich prowadzeniem, a zwłaszcza prowadzeniem badań porównujących własny lek z lekiem innej firmy – istnieje potencjalna możliwość, że pracuje się na korzyść konkurenta.

-brak narzędzi do oceny skuteczności planów zarządzania ryzykiem. Same plany tworzone są od niedawna. Ani agencje ani firmy nie nabrały jeszcze doświadczenia w ich ocenie upoważniającego do zmiany metodologii ich opracowywania, wdrażania i oceny.

Podsumowując mimo czynionych wysiłków rezultaty są niewystarczające między innymi dlatego że:

- brak zaangażowania większości środowiska fachowych pracowników
- gremia oceniające napływające informacje są zbyt małe by sprostać ogromowi pracy przy ich analizie
- lek jest jednocześnie towarem, który ma przynieść zysk.

W obecnych systemach ciężar zbierania, analizy i rozpowszechniania informacji przerzucony jest głównie na przemysł farmaceutyczny, a nie na niezależne ośrodki naukowe i instytucje państwowe.

Coraz częściej i szerzej wskazuje się na dwuznaczność roli przemysłu, który jest jednocześnie sędzią i oskarżonym we własnej sprawie.

Powstaje pytanie, jak sprostać tej sytuacji. Wiadomo, co należy zrobić w sensie sformułowania postulatów:

Państwo- odpowiada za stworzenie i utrzymania skutecznego systemu nadzoru
Organy kontroli leków – powinny zaprzestać przerzucania swej roli na przemysł
Uczelnie- powinny przygotowywać do zawodu fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Trzeba odpowiedzieć na pytanie jak to zrobić i jakie rozwiązania przyjąć:

- jak wybierać leki bezpieczniejsze?
- jakie mechanizmy wybrać by te leki były właściwie stosowane (np. poprzez listy refundacyjne, receptariusze szpitalne, algorytmy postępowania, wpływ na promocję),
- jak lepiej kształcić lekarzy, farmaceutów, pielęgniarki?
- jak przekonać, że jednostki zajmujące się nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie mogą działać na modelu biznesowym? Dotyczy to też działów w firmie farmaceutycznej.
- jak uniezależnić agencje rejestracyjne od wpływu przemysłu?
- jak skutecznie docierać z nową wiedzą o leku?
- jak skutecznie przeciwdziałać nieetycznym zachowaniom wszystkich stron?
- w jakim stopniu udostępniać dane o niepożądanych działaniach leków?- jak dalece powinny być one jawne,
- jak zdobyć fundusze?
- w jaki sposób angażować do współpracy ludzi nie związanych z medycyną-m.in. media.

Konieczność wycofania wielu produktów w krótkim czasie od ich wprowadzenia do lecznictwa, szczególnie tych, które były postrzegane jako autentyczny postęp terapii jak np. *rofekoksib* zmuszają do zastanowienia nad krokami naprawczymi.

Naprawa każdego systemu to proces obliczany na lata. Trzeba jednak od czegoś zacząć i jednym z narzędzi naprawy są niewątpliwie zmiany w systemie prawnym. Zwłaszcza, że można je wprowadzić szybciej niż dokonać zmian w mentalności, poglądach i zwyczajach ludzi.

Piętnastego grudnia 2007 opublikowano dokument Komisji Europejskiej „**Strategy to better protect public health by strengthening nad rationalising EU Pharmacovigilance**”

(http://ec.europa/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_asc/docs/public-consultation_12-2007.pdf)

konsultacje społeczne dotyczące propozycji zawartych w tym dokumencie trwały do 1 lutego 2008 roku.

Proponowane zmiany mają prowadzić do określenia w sposób bardziej przejrzysty zasad i zadań i wymagań funkcjonowania systemu monitorowania.

Część z nich nie budzi kontrowersji. Na przykład pomysł, by w firmie

farmaceutycznej znajdował się dokument *Pharmacovigilance System Master File*.

Zaproponowano, aby w ramach dokumentacji rejestracyjnej przedstawiać opis najważniejszych elementów systemu monitorowania działań niepożądanych w danej firmie. Pełny opis byłby udostępniany na życzenie agencji rejestracyjnej lub inspekcji.

Jest to rozwiązanie racjonalne, zwłaszcza, że tylko w przypadku inspekcji można zweryfikować opis systemu ze stanem faktycznym.

Planuje się utworzenie listy leków, które podlegałyby intensywnemu monitorowaniu. Lista tych leków byłaby publicznie dostępna, a usunięcie leku z listy produktów intensywnie monitorowanych, byłoby związane z etapami opisanymi w planie zarządzania ryzykiem. Formularze zgłoszeń działań niepożądanych byłyby, w przypadku leków intensywnie monitorowanych częścią ulotki informacyjnej. Jest to rozwiązanie podobne do brytyjskiego systemu intensywnego monitorowania. Ulotki leków podlegające tej procedurze oznaczone są w Wielkiej Brytanii symbolem odwróconego trójkąta. Rocznie wybiera się kilka leków i prosi się lekarzy, by właśnie na te produkty zwrócili szczególną uwagę. Sama większa dostępność formularza (umieszczenie go wraz z ulotką) też powinna zwiększyć liczbę zgłoszeń. Swego czasu w Wielkiej Brytanii dołączono formularze do bloczków receptariuszy zwiększyło to 25% liczbę doniesień powikłań polekowych. Jest to więc wypróbowana metoda.

Rozwiązaniem usprawniającym działanie systemu jest niewątpliwie pomysł przydzielenia danej agencji rejestracyjnej listy leków, dla których będzie oceniała okresowe raporty o bezpieczeństwie. Opracowano zasady przygotowywania okresowych raportów dla tej samej substancji czynnej przez wszystkie podmioty, mające produkty z tą substancją mających za cel ujednoczenie przedziałów czasowych, z których zbierane są informacje podlegające analizie i ocenie w tych dokumentach. Pozwoli to na wyeliminowanie dublowania pracy przez wszystkie agencje oraz na porównanie danych zawartych w dokumentach przygotowanych przez poszczególne firmy.

Nie jest natomiast dobrym rozwiązaniem kierowanie zgłoszeń o lekach podlegających intensywnemu monitorowaniu do firm, a wszystkich innych według wyboru -do firm lub do agencji rejestracyjnych.

Planuje się powołanie komitetu ds. monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii w miejsce obecnie działającej grupy roboczej *Pharmacovigilance Working Party*. Do zadań tego komitetu należałoby ocenianie badań porejestracyjnych, gdyby miały się one toczyć co najmniej w 2 krajach europejskich. Intencją jest poprawa jakości tych badań oraz dbałość by służyły one analizie bezpieczeństwa terapii, a nie zwiększeniu sprzedaży. W tej chwili wiele z tych badań nie budzi zastrzeżenia, gdy są prowadzone. Co więcej wiele z nich nie zostaje rozpoczętych lub nie są finalizowane. Komitet ten pełniłby także rolę koordynującą przy przekazywaniu informacji przez kraje członkowskie. Planuje się uporządkowanie prawa oraz wytycznych dotyczących przekazywania informacji o zagrożeniach.

EMA stworzyłaby stronę internetową poświęconą bezpieczeństwu stosowania leków. Strona ta zawierałaby linki do stron internetowych właściwych władz krajów członkowskich.

Propozycje obejmują wprowadzenie nowej sekcji w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta – „Główne informacje o bezpieczeństwie stosowania”. Od dawna dyskutowanym problemem jest wyważenie informacji, by przekazać pacjentowi rzetelną wiedzę nie strasząc go jednocześnie.

Przygotowano dokument *Good Vigilance Practice* zawierający, jak sama nazwa wskazuje zasady dobrej praktyki monitorowania działań niepożądanych. Wiele projektów budzi jednak sprzeczne oceny.

Należą do nich przygotowywanie raportów okresowych tylko dla produktów oryginalnych.

Biorąc pod uwagę chociażby rynek farmaceutyczny w Polsce- można wymienić przykłady, że zarejestrowane są leki odtwórcze, a nie ma już na rynku leku oryginalnego. Przy założeniu, że PSURy przygotowuje się tylko dla leków innowacyjnych przepada cała wiedza zebrana o produktach generycznych, a ich stosowanie może być przecież szersze.

Trzeba zdawać sobie sprawę, że część rozwiązań stanowiąc ma remedium na znaczące skrócenie w ostatnich latach czasu przed wprowadzeniem leku do lecznictwa. Dotyczy to np. planów zarządzania ryzykiem. Z dotychczasowych doświadczeń wynika, że opracowane i oceniane już plany nie zawsze były faktycznie ukierunkowane na zagadnienia bezpieczeństwa.

Sprzeciw budzi także usunięcie zapisu, by powodem odmowy rejestracji lub wycofania leku był fakt niedostatecznego udowodnienia skuteczności leku. Burzy to całą filozofię spojrzenia na ocenę leku, a więc ocenę stosunku korzyści do ryzyka jego stosowania. Trudno przecież nie mając przekonania o skuteczności leku z czystym sumieniem narażać pacjenta na potencjalne zagrożenia związane z terapią. Niełatwo nie mając danych o skuteczności odpowiedzieć na pytanie:

Jakie działania niepożądane jesteśmy w stanie zaakceptować, mając dowody, że lek jest skuteczny?

Niepokój budzi propozycja zmiany definicji działania niepożądanego.

Brzmiałaby ona następująco:

Adverse reaction: a response to a medicinal product which is noxious and unintended.

skreślono:

and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease or for the restoration, correction or modification of physiological function.

Konsekwencją jest usunięcie definicji niespodziewanego działania niepożądanego, usunięcia definicji nadużywania leku.

Intencją ustawodawcy jest zapewne zgromadzenie w jednym miejscu wszystkich przypadków, gdy lek zaszkodził pacjentowi. Pozostaje pytanie jak rozróżnić poszczególne rodzaje reakcji, gdy w jednym miejscu znajdują się dane o podawaniu leku prawidłowo i nieprawidłowo.

Do całego obszaru niepewności w interpretacji przypadku (zawsze mamy do czynienia z podejrzeniem związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją, która niezwykle rzadko przeraża się w pewność) dodajemy przypadki wymagające innej oceny i innego podejścia. Nie ma racjonalnych przesłanek by do wspólnego mianownika sprowadzić np. nadwrażliwość pacjenta, który zastosował zalecaną dawkę leku i przyjęcie wielokrotności dawki maksymalnej w celu popełnienia samobójstwa. To samo można powiedzieć o podaniu leku zgodnie ze wskazaniem i stosowaniu go eksperymentalnie poza wskazaniem czy wręcz zastosowania pomyłkowego w wyniku wydania przez farmaceutę w aptece innego leku przy źle odczytanej recepcie. Jak gromadzić w jednym miejscu tak różne dane? Jak korzystać z dotychczasowych baz danych, które zawierają przypadki niepożądanych działań leku klasyfikowanych zgodnie z obecnie obowiązującą definicją.

Wysuwane postulaty to:

- zaostrenie kryteriów rejestracji leków,
- poszerzenie dostępu do informacji,
- jawność podejmowania decyzji przez agencje,
- dostęp do danych z badań porejestracyjnych i planów zarządzania ryzykiem,
- konieczność prowadzenia badań przez niezależne zespoły,
- nadanie komitetowi *European Committee on Pharmacovigilance* uprawnień do podejmowania decyzji o wycofaniu leku, wprowadzaniu zmian w informacji,
- nadanie agencjom uprawnień do nakładania kar na firmy.

Bez względu na to jak oceniane są propozycje zmian -każda ze stron zwraca uwagę na inne ich aspekty i postuluje zwrócenie uwagi na różne kwestie- jakościowa zmiana systemu nie jest możliwa bez przełożenia ciężaru zadań z przemysłu farmaceutycznego na niezależne ośrodki z dobrym zapleczem naukowym.

Wygląda na to, że problem ten jest postrzegany przez coraz szersze grupy ludzi. Standardem jest deklaracja na temat konfliktu interesów. Bardzo istotny jest także postulat by publikować wyniki wszystkich prowadzonych badań, również tych, których wyniki nie spełniły oczekiwań badaczy i pokazują niekorzystne cechy badanego produktu. Zmiany te wprowadzane są opornie. Trudno się dziwić, ponieważ w przemyśle farmaceutycznym chodzi o duże pieniądze. W związku z tym, że przez pół wieku, od kiedy działają systemy nadzoru nie udało się przekonać lekarzy i innych fachowych pracowników opieki medycznej do aktywniejszego w nim udziału, ani przedstawicieli przemysłu do tego, że warto informować o niepożądanych działaniach swoich produktów-ponieważ buduje to wiarygodność firmy i stwarza wizerunek firmy dbającej o pacjenta- konieczne wydaje się wprowadzenie zmian systemowych. Zmian tych nie dokona się bez oddzielenia nadzoru od przemysłu, w tym przejęcia wielu obowiązków do tej pory na nim ciążących.

Opis przypadku – cilazapril

Krzysztof Kowalczyk - Indywidualna Praktyka Lekarska, Mirosław Gospodarczyk z Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Krótkotrwałe utraty przytomności związane z stosowaniem cizalaprilu i jednoczesnym spożywaniem alkoholu – opis przypadku i komentarz.

Opisane działanie niepożądane wystąpiło u 64 letniego mężczyzny z nadwagą, hipercholesterolemią (LDL), nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (NTp) zmianami w OUN spowodowanymi niedokrwieniem na tle miażdżycowym.

Pacjent do 2005 roku nie był diagnozowany i leczony. Nieuzależniony, ale okresowo nadużywający alkoholu w czasie spotkań związanych z pracą zawodową.

W 2005 w czasie diagnostyki różnicowej z powodu incydentu krótkotrwałej utraty przytomności, rozpoznano NTp (wartości RR do 200/110 mmHg) przy skłonności do tachyarytmii i zaburzeń snu. W badaniach dodatkowych wykryto hipercholesterolemię głównie dotyczącą lipoproteid niskiej gęstości oraz znaczne zaburzenia niedokrwienne OUN potwierdzone badaniem tomograficznym i badaniem dna oka, w którym stwierdzono zmiany typowe dla NT 1/2 st. Wyniki pozostałych badań dodatkowych (m in. USG, przepływy przez tętnice nerkowe, biochemiczne) wykluczyły wtórne nadciśnienie tętnicze.

Od roku 2005 leczony simwastatyną (dawka 20mg/dobę), cilazaprilem (dawki od 1 do 5mg/dobę), karwedilolem (dawki od 6,25 do 25mg/dobę) i 75mg kwasu acetylosalicylowego na dobę. Ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, co zostało potwierdzone kilkakrotnym całodobowym badaniem ABPM (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*)

W okresie leczenia przeciwnadciśnieniowego kilkakrotnie (ok. 1 epizod w miesiącu) występowały chwilowe utraty przytomności, które czasem związane były z upadkiem i urazem głowy. Epizody te były interpretowane przez konsultującego lekarza neurologa jako powikłanie zmian niedokrwiennych mózgu (kolejne badanie tomograficzne wykonane w 2007 nie wykluczyło udaru mózgu).

Lekarz (autor zgłoszenia) będący bezpośrednim obserwatorem dwóch epizodów utraty przytomności stwierdził, że zaburzenia te:

- występowały od 1 do 2 godzin od podania cilazaprilu,
- zawsze związane były z spożyciem niewielkiej ilości alkoholu (ok. 50 ml wina) w czasie 1 do 2 godzin od przyjęcia cilazaprilu,
- występowała w czasie okresowego odstawienia innych (poza cizalaprilem) leków,
- nie występowała w czasie leczenia innymi lekami i spożywania alkoholu,
- nie była związana z pionizacją ciała.

Próby odstawienia cilazaprilu i włączenia innego leku przeciwnadciśnieniowego z tej samej grupy farmaterapeutycznej były nieskuteczne, ponieważ powodowały u pacjenta wystąpienie niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego.

Utraty przytomności w opisanym przypadku można próbować wyjaśnić wystąpieniem nieznannej do tej pory interakcji farmakodynamicznej (synergizm hiperaddycyjny) między cilazaprilem i alkoholem powodującą krótkotrwałą

hipotonię. Niestety nie ma bezpośrednich dowodów, że utrata przytomności była związana z hipotonią, ponieważ w czasie utraty przytomności nie wykonywano pomiarów ciśnienia tętniczego krwi. W opisanej sytuacji klinicznej jedynym sposobem zapobiegania utratom przytomności jest abstynencja od alkoholu w czasie 1-2 godzin od przyjęcia cilazaprilu.

Komentarz

Opisany przypadek został zgłoszony do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych jako pojedyncze zgłoszenie działania niepożądanego w ramach nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii w okresie porejestracyjnym. Charakterystyki produktów leczniczych, w skład których wchodzi cilazapril / także w połączeniu z hydrochlorotiazidem/ nie zawierają opisanego działania niepożądanego lub interakcji alkoholu z cilazaprilem. Wstępne wyniki przeszukiwania dostępnych doniesień z literatury również nie potwierdzają, aby działanie takie lub interakcja została wcześniej stwierdzona i opisana. Znaleziono natomiast doniesienie o próbach stosowania cilazaprilu i enalaprilu w zapobieganiu reakcji wazowagalnej, oraz o zwiększeniu aktywności fibrynolitycznej osocza u pacjentów leczonych cilazaprilem z powodu nadciśnienia tętniczego. Opisanego przypadku nie można ocenić jako sygnału, czyli nowej, ważnej z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania cilazaprilu informacji wpływającej na ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania lub ocenę stosunku korzyści do ryzyka. W związku z tym nie ma konieczności uwzględniania opisanego przypadku w oficjalnej informacji o leku. Opisane działanie niepożądane (interakcja) jest doniesieniem kazuistycznym, które może ilustrować zmienność międzyosobniczą na podanie danego leku, w tym przypadku cilazaprilu.

Informacje różne

Leki przeciwpadaczkowe z pierścieniem aromatycznym w cząsteczce - więcej reakcji alergicznych

Badacze holenderscy zauważyli, że leki przeciwpadaczkowe mające w swojej budowie pierścień aromatyczny powodują częściej reakcje nadwrażliwości niż leki o innej budowie strukturalnej.

Pracownicy ośrodka Lareb (*The Netherland Pharmacovigilance Centre*) zajmujący się monitorowaniem niepożądanych działań leków (ndl) porównali zgłoszenia powikłań odnoszących się do każdego leku z tej grupy terapeutycznej.

303 przypadki dotyczyły reakcji nadwrażliwości. Stwierdzono znaczące zwiększenie wartości skorygowanego ilorazu szans (OR) wystąpienia reakcji nadwrażliwości w grupie pacjentów przyjmujących leki z aromatycznym pierścieniem, OR wynosił 2,15 (95% CI 1,63;2,82). Leki te powodowały reakcje nadwrażliwości typu I, OR 2,15, 95% CI 1,23, 3,78) reakcji typu IV (6,06; 3,41, 10,75) i reakcji skórnych (5,81; 3,38,9,99).

Do leków mających w swojej budowie pierścień aromatyczny należy:

karbamazepina, felbamat, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, primidon.

Na podstawie: Reaction z 30 sierpnia 2008, No 1217,4

Bosentan lepiej tolerowany przez dzieci niż przez dorosłych

Z analizy danych pochodzących z monitorowania leków dopuszczonych do obrotu (badanie przeprowadzone przy wsparciu firmy Actelion Pharmaceuticals, producenta leku Tracleer) bosentan może być lepiej tolerowany przez dzieci niż przez dorosłych.

Przez 30 miesięcy, 146 dzieci w wieku 2-11 lat leczonych było bosentanem z powodu nadciśnienia płucnego. Średni czas leczenia dla tej grupy pacjentów wynosił 29,1 tygodni w porównaniu ze średnim czasem 29,7 tygodni dla pacjentów wieku 12 lat i starszych (liczba chorych wynosiła 4443). Wzrost aktywności aminotransferaz stwierdzono w czasie 5 miesięcy od rozpoczęcia podawania leku u 4 pacjentów w grupie pediatrycznej (2,7%). We wszystkich tych przypadkach wzrost nie przekraczał 5-krotnej górnej granicy normy i powracał do wartości prawidłowych, bez pozostawienia trwałych następstw po modyfikacji dawki lub przerwaniu podawania leku.

W grupie starszych pacjentów podwyższenie aktywności transaminaz stwierdzono u 7,8% chorych. U jednej trzeciej z nich wartość przekraczała 5-krotną górną granicę normy. Konieczność przerwania leczenia bosentanem dotyczyła 14,4% młodszych pacjentów w porównaniu z 28,1% starszych. Jako powód przerwania leczenia podano zgon (7,5% vs. 9,0%), hospitalizację (4,15 vs. 3,8%) i wystąpienie działań niepożądanych (2,7% vs. 3,6%). Analizując dane nie wykryto nowych powikłań, w szczególności ze strony wątroby. Podtrzymano zalecenie comiesięcznego monitorowania czynności wątroby w czasie leczenia bosentanem.

Na podstawie: Reactions z 20 września 2008 r, No 1220, 3

Powikłania polekowe prowadzące do zgonu

Agencja włoska poddała analizie 450 przypadków niepożądanych działań leków zakończonych zgonem pacjenta. Dane te nadesłano przez okres przekraczający 6 lat. Stwierdzono, że zgłoszenia dotyczyły najczęściej antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków stosowanych w chorobach krążenia i leków przeciwbólowych. Znalazły się wśród nich głównie leki o wąskim indeksie terapeutycznym i leki wywołujące reakcje skórne lub reakcje alergiczne. Stworzono listę leków, których stosowanie było związane ze zgonem 10 i więcej osób. Były to: ceftriakson, tiklopidyna, nimesulid, amiodaron, allopurinol, warfaryna, simwastatyna, paracetamol. Osoby, które analizowały przypadki stwierdziły, że w części z nich można stwierdzić niewłaściwe stosowanie leków.

Na podstawie: Reactions: 20 września 2008 r., No 1220, 3

Paracetamol – czynnik ryzyka wystąpienia astmy?

Istnieje podejrzenie, że stosowanie paracetamolu w pierwszym roku życia i w późniejszym dzieciństwie może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia astmy, wyprysku, zapalenia spojówek i nieżytu nosa u dzieci w wieku 6 do 7 lat. Wnioski takie wyciągnięto z badania –*Phase Three of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood programme* przeprowadzonego przy wsparciu finansowym firm GlaxoWellcome i AstraZeneca. Programem badawczym objęto 226 248. Do analizy włączono dodatkowo 105 041 (dzieci, którym podawano z powodu gorączki paracetamol w pierwszym roku życia) oraz 105 023 (dzieci, które zażywały paracetamol w ciągu ostatnich 12 miesięcy) z 47 ośrodków znajdujących się w 20 krajach.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie paracetamolu z powodu gorączki w pierwszym roku życia w znaczącym stopniu zwiększają ryzyko wystąpienia objawów astmy (OR 1,46, 95% CI 1,36,1,56) zapalenia spojówek i nieżytu nosa, egzemy i ciężkich objawów astmy u dzieci w wieku 6-7 lat. Stwierdzono związek między dawką stosowanego paracetamolu i objawami astmy (ORs 1,61; 1,46; 1,77 dla dzieci, które leczone były paracetamolem raz lub więcej razy w ciągu 12 miesięcy) vs. grupy nie stosujących paracetamolu oraz 3,23; 2,91, 3,60 dla grupy dzieci stosujących paracetamol raz lub częściej w miesiącu w ciągu ostatnich 12 miesięcy vs. grupy nie leczonej paracetamolem. Zależność taką zauważono także w odniesieniu do występowania zapalenia spojówek, nieżytu nosa, wyprysku i ciężkiej astmy. Do wyciągnięcia ostatecznych wniosków, w tym sformułowania rekomendacji do stosowania paracetamolu u dzieci potrzebne są dalsze badania. Za miarodajne można byłoby uznać wyniki badań klinicznych, randomizowanych, w których w grupie kontrolnej stosowano by aktywną substancję.

Na podstawie: Reactions z 27 września 2008 r., No 1221, 4

Interakcja amiodaronu z simwastatyną

Od 1 stycznia 2003 r. do 1 stycznia 2008 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration-FDA*) otrzymała 52 zgłoszenia o przypadkach rhabdomyolizy u pacjentów leczonych jednocześnie amiodaronem i simwastatyną. Średni wiek pacjentów, u których rozwinęła się rhabdomyoliza wynosił 73 lata (od 50 do 88 lat). Wszyscy chorzy leczeni byli amiodaronem oraz simwastatyną w dawce 80 mg (26 chorych), simwastatyną w dawce 40 mg (13 pacjentów) simwastatyną w dawce 20 mg (4 pacjentów), simwastatyną w dawce 5 mg (1 pacjent) i simwastatyną w dawce, której nie ustalono (8 osób). Trzydziestu siedmiu z 52 pacjentów otrzymywało jednocześnie inne leki, w tym diuretyki (20 pacjentów), leki beta adrenolityczne (18 pacjentów), inhibitory konwertazy angiotensyny (16 chorych), insulinę (11 chorych). Średni czas leczenia obydwoma lekami do wystąpienia rhabdomyolizy wynosił 5 miesięcy. U 42% pacjentów rhabdomyoliza wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia zażywania obu leków. Czterdziestu ośmiu z nich było leczonych w szpitalu, u 15 wystąpiły reakcje zagrażające życiu, 5 zostało inwalidami, 1 zmarł. FDA zaleciła lekarzom, by pacjentom leczonym amiodaronem nie przepisywali simwastatyny w dawce wyższej niż 20 mg/dobę. Można rozważyć zastosowanie innej statyny przez pacjentów, wymagających leczenia simwastatyną w dawce powyżej 20 mg.

Na podstawie: Reactions z 27 września 2008 r., No 1221,2

Lenalidomid-ciężkie reakcje skórne

Od daty wprowadzenia lenalidomidu (preparat Revlimid) w grudniu 2005 roku do 23 stycznia 2008 r. FDA otrzymała 14 zgłoszeń o zespole Stevens-Johnsona i zespole Lyella (martwicy toksycznie - rozplywnej naskórka) związanych z hamowaniem czynnika martwicy nowotworu.

Z 14 pacjentów -10 były kobiety o średniej wieku 70,5 lat (od 49 do 94 lat). Dawka dobową leku wynosiła 5-25 mg, średni czas leczenia 25 dni (od 3 do 112). Zmiany skórne pojawiają się zwykle na ramionach, nogach lub całym ciele. Są to rumień i zmiany pęcherzowe lub pęcherzykowe.

Wszystkich 14 chorych wymagało interwencji medycznej. Dziesięciu chorych leczonych było lenalidomidem z powodu szpiczaka mnogiego, trzech z powodu zespołu mielodysplastycznego. Są to zatwierdzone dla tego leku wskazania. Jeden pacjent leczony był z powodu mielofibrozy. Nie zatwierdzono takiego wskazania dla lenalidomidu.

U dziewięciu z 14 chorych nastąpiła poprawa lub ustąpienie objawów. Sześciu chorych wymagało korytkoterapii ogólnoustrojowej. Trzech pacjentów zmarło. Dwóch z nich zmarło po 8 i 12 dniach od przyjęcia do szpitala. Chociaż dla pierwszego z nich nie podano przyczyny zgonu zdiagnozowano u niego zespół Stevens-Johnsona w chwili zgonu. W drugim przypadku jako przyczynę zejścia podano zaawansowanie choroby nowotworowej - szpiczaka mnogiego. Trzeci przypadek dotyczył pacjenta z zespołem Lyella po ukończeniu czwartego cyklu

lenalidomidu (cykl 21 dobowy). Rumień pojawił się po 5 dniach od przyjęcia do szpitala, chory zmarł po 30 dniach w wyniku postępu szpiczaka mnogiego.

Na podstawie Reactions z 27 września 2008 r., No 1221,

Pfizer stworzył stronę internetową dotyczącą bezpieczeństwa stosowania leków

Firma Pfizer wprowadziła nową sekcję na swojej stronie internetowej poświęconą wyłącznie bezpieczeństwu leków. Jednym z celów, przyświecających jej twórcom, jest pomoc dla pacjentów w zrozumieniu oceny korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania leku. Pfizer zwraca uwagę, że jest to pierwsza strona internetowa sponsorowana przez przemysł farmaceutyczny pokazująca, w jaki sposób zgłaszać opisy przypadków działań niepożądanych na formularzu MedWatch opracowanym przez Agencję ds Żywności i Leków (Food and Drug Administration- FDA). Na stronie internetowej www.Pfizer.com/medicinesafety zamieszczono inne sekcje adresowane do pacjentów, a inne dla studentów medycyny i fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Osoby korzystające z tej strony, poprzez odpowiednie linki mogą znaleźć informacje o monitorowaniu bezpieczeństwa leku od fazy jego opracowywania i badania do rejestracji i fazy porejestacyjnej. Pokazano także, jak firmy farmaceutyczne i agencje rejestracyjne oceniają stosunek spodziewanych korzyści do możliwego do przewidzenia ryzyka wynikającego ze stosowania leku i w jaki sposób na podstawie analizy danych podejmują decyzje. Dla pacjentów stworzono interaktywne narzędzia ułatwiające interpretację informacji zawartych w ulotce przyłękowej, wskazówek jak bezpiecznie stosować lek u osób starszych lub dzieci. Inna sekcja pokazuje jak oceniać zagrożenia związane z farmakoterapią. Z jednej strony porównywane jest ryzyko wystąpienia charakterystycznych dla danego leku niepożądanych działań, z drugiej ryzyko związane z brakiem stosowania leku.

By wyjaśnić jak interpretować informacje o rzadko występującym powikłaniu skórny czy wątrobowym podano przykład:

„Przypuśćmy, że hipotetyczne działanie niepożądane może wystąpić z częstością 1: 10 000 pacjentów w ogólnej populacji. Przyjmując lek Y (z powodu jego znanych właściwości leczniczych) podwajamy ryzyko wystąpienia takiej reakcji. To podwojenie ryzyka (lub 100% wzrost ryzyka) nazywa się ryzykiem względnym. Jak obliczyć ryzyko wyrażone w liczbach dla chorych leczonych tym lekiem. To zwiększone ryzyko wynosi 2/10 000, czyli nadal jest ono niskie i oznacza, że na każdych 10 000 pacjentów leczonych lekiem Y wystąpi dodatkowo jeden przypadek reakcji skórnej czy wątrobowej”. Strona internetowa zawiera także link „Szukając informacji na temat konkretnego leku” pozwalającą na przeczytanie danych ze strony FDA’s Drug Index, informatora Physicians Desk Reference lub na stronie produktów firmy Pfizer.

Na podstawie: Scrip z 3 października 1008 r, 31

Epoetyny – ryzyko stosowania u pacjentów z nowotworami

Europejska Agencja Oceny Leków (*European Medicines Agency-EMA*) zaleciła uaktualnienie druków informacyjnych dla produktów leczniczych zawierających epoetynę jako substancję czynną.

Ostrzeżenia powinny zawierać stwierdzenie, że metodą z wyboru wyrównania anemii u pacjentów nowotworowych jest przetoczenie krwi. Preparaty epoetyny przeznaczone są do leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i do leczenia objawowego niedokrwistości chorych z nowotworami pochodzenia pozaszpikowego i poddawanych chemioterapii. Wyniki nowo przeprowadzonych badań wskazują na zwiększone ryzyko progresji guza, powikłań zakrzepowozatorowych i skrócenia przeżycia u chorych leczonych epoetyną, w porównaniu z pacjentami nie otrzymującymi leków z tą substancją.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 3, 2008, 1, EMA Press Release, z 26 czerwca 2008 (www.emea.europa.eu)

Etanercept – ryzyko zakażeń u dzieci (preparat Enbrel)

Komitet agencji amerykańskiej US FDA's *Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee* zalecił zamieszczenie w drukach preparatu Enbrel ostrzeżenia, że stosowanie u dzieci etanerceptu może prowadzić do umiarkowanego i ciężkich zakażeń, w tym infekcji prowadzących do zgonu.

Zaproponowano:

W sekcji dotyczącej działań niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów zapis, że terapia u dzieci może prowadzić do umiarkowanego lub ciężkiego zakażenia, włączając przypadki prowadzące do hospitalizacji i śmierci.

W tej samej części lista potencjalnych niepożądanych działań leku ma zostać uzupełniona o zespół aktywacji makrofagów*, cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy.

*Zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome – MAS), będący reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej (haemophagocytic lymphohistiocytosis – HLH), jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem chorób układowych tkanki łącznej, a zwłaszcza młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, choroby Still'a typu dorosłych oraz toczenia rumieniowatego układowego. U podłoża MAS, podobnie jak w rodzinnej HLH, leżą zaburzenia funkcji komórek NK, czego następstwem jest wtórna aktywacja i proliferacja makrofagów, z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych oraz naciekaniami narządów.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 3, 2008, 1

Etorikoksyb - zagrożenie powikłaniami krążeniowymi

Europejska agencja EMEA zaleciła uaktualnienie druków informacyjnych dla produktów zawierający etorikoksyb o ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia powikłań krążeniowych.

Etorikoksyb należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wskazaniem do jego stosowania jest łagodzenie objawów zapalenia kości i stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz bólu i objawów stanu zapalnego towarzyszącym ostremu dnawemu zapaleniu stawów. Obecnie rozważa się rozszerzenie wskazań na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

W czasie oceny tego nowego wskazania rozważano kwestię bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do powikłań krążeniowych, gdy podaje się lek w dawce 90 mg na dobę. Takie dawkowanie zaleca się zarówno w reumatoidalnym zapaleniu stawów jak i w zeszywniającym zapaleniu kręgosłupa.

Naukowy komitet Europejskiej Agencji Oceny Leków - *The Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP* zalecił zamieszczenie jako przeciwwskazanie do stosowania- nadciśnienie tętnicze, którego nie udaje się kontrolować. Jeżeli chory ma utrzymujące się ciśnienie powyżej 140/90 mmHg, nie powinien być leczony etorikoksibem.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 3, 2008,2, EMEA Press Released z 26 czerwca 2008 r (www.emea.europa.eu).

Fluoresceina - doniesienia o reakcjach anafilaktycznych

Holenderski ośrodek monitorujący niepożądane działania leków -*The Netherlands Pharmacovigilance Centre (Lareb)* do sierpnia 2007 otrzymał 4 zgłoszenia dotyczące dwóch przypadków reakcji anafilaktycznej, które nastąpiły po zastosowaniu fluoresceiny w celach diagnostycznych.

Zgłoszenia dotyczyły 49 letniego mężczyzny i 56 letniej kobiety, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne po podaniu fluoresceiny przy przeprowadzaniu angiografii. W wyniku wstrząsu kobieta zmarła. W bazie WHO w latach 1979-2008 zgromadzono 131 opisów przypadków reakcji niepożądanych po fluoresceinie nadesłanych z 17 krajów. Wśród tych doniesień w 13 opisano reakcje anafilaktyczne, w 78 wstrząs anafilaktyczny, w 40 reakcji anafilaktycznych niealergiczychnych („anafilaktoidalnych”).

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 3, 2008, 6, Fluorescein and anaphylactic reactions, Lareb, maj 2008 (www.lareb.nl).

Statyny - wyższe dawki związane z powikłaniami mięśniowymi

Australijski komitet doradczy ADRAC (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee*) stale otrzymuje zgłoszenia o zapaleniu mięśni oraz rhabdomyolizie w sytuacjach, kiedy leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) rozpoczynano od zbyt dużej dawki leku.

Do ostatnich miesięcy 2007 r. australijska agencja (TGA) zgromadziła 5846 zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących statyn. Spośród tych raportów, prawie 1/3 opisywała powikłania mięśniowe takie jak miopatie, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz rhabdomyolizę. Duże nasilenie powikłań było często związane z mioglobinurią, i w rzadkich przypadkach niewydolnością nerek. Komitet ADRAC przypomina lekarzom, aby leczenie statyną rozpoczynać od możliwie najniższej dawki. A dawkę tę korygować w zależności od poziomu lipidów w surowicy. Należy też monitorować terapię statynami pod kątem występujących działań niepożądanych, zwłaszcza jakichkolwiek objawów niepożądanych uszkodzenia mięśni.

Na podstawie: WHO Pharmaceutical Newsletter 2008 No 3

Rimonabant (Acomplia) – ciężkie działania niepożądane

W Wielkiej Brytanii zanalizowano ciężkie działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem rimonabantu (p. Acomplia). Lek stosuje się w leczeniu otyłości. W zgłoszeniach spontanicznych opisywane są: depresja, inne zaburzenia psychiczne, hipoglikemia, paranoja, wysypka, drżenia, bóle głowy.

Do 9 maja 2008 MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) otrzymała 5 zgłoszeń o działaniach niepożądanych zakończonych zgonem. Zgodnie z informacjami brytyjskiej Agencji, ogółem zgromadzono w tym okresie 720 przypadków. Powikłania zakończone zgonem dotyczyły w dwóch przypadkach zawału serca, w jednym nagłego zgonu, 1 przypadek grzybiczego zapalenia płuc oraz 1 przypadek samobójstwa.

Do końca stycznia 2008 roku, w Wielkiej Brytanii zgromadzono 673 przypadki powikłań, opisujących 1971 objawów niepożądanych. Z tych zgłoszeń 423 miały charakter ciężki, 4 zakończyły się zgonem. Najczęściej zgłaszanymi objawami były zaburzenia psychiczne (44%), zaburzenia OUN, powikłania żołądkowo-jelitowe, objawy ogólne oraz reakcje skórne (podział na grupy powikłań wg słownika terminologii medycznej MedDRA). Te działania niepożądane są opisane w charakterystyce produktu. Wśród zaburzeń psychicznych najczęstsze to depresja, zaburzenia nastroju i związane z tym objawy.

Reakcje hipoglikemiczne paranoja, wysypka, drżenia i bóle głowy, które nie są opisane w informacji o leku, zostały zidentyfikowane jako nowe sygnały.

Zgodnie z informacją EMEA, rimonabant jest przeciwwskazany u chorych z dużą depresją lub leczonych lekami przeciwdepresyjnymi z powodu ryzyka zaburzeń psychicznych.

Obecnie lek ten nie znajduje się w obrocie. Na mocy decyzji Komisji Europejskiej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało zawieszane.

Szczegółowe informacje są dostępne pod adresem

www.emea.europa.eu

W bazie WHO (58 zgłoszeń z krajów oznaczonych – ARG, CHE, DEU, FIN, NOR) po rimonabancie

Bóle głowy – 5

Drżenia – 2

Hipoglikemia - 3

Paroniria - 4

Depresja - 27

Na podstawie: WHO Pharmaceutical Newsletter 2008 No 3

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa i leki przeciwpsychotyczne - dane z bazy WHO

W wyniku analizy danych w bazie WHO, stwierdzono, że żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa była częściej zgłaszana w związku ze stosowaniem takich leków przeciwpsychotycznych jak olanzapina, sertindol i cuklopentiksol niż po innych lekach.

Taki wniosek ma uzasadnienie wynikające z możliwego związku przyczynowo-skutkowego.

Jednakże badacze ze Szwecji i Norwegii, którzy przeprowadzili tę analizę zalecają ostrożność w interpretacji wyników, co do związku przyczynowo-skutkowego dla wszystkich leków antypsychotycznych. Dane o dysproporcjonalności liczby zgłoszeń spontanicznych określonych działań niepożądanych nie koniecznie wskazują na związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy lekiem a reakcją. Takie analizy wykrywają tzw. sygnały (nieznane wcześniej działania niepożądane).

Nowe sygnały wymagające dalszych badań.

Do listopada 2004 roku baza WHO zawierała 734 przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej ze stosowaniem terapii lekami przeciwpsychotycznymi. Z tego 375 opisywało powikłania po stosowaniu klozapiny (dla której istnieją dane dotyczące ponownego pojawienia się objawów po kolejnym podaniu leku, wskazujące na związek z tym powikłaniem). Spośród pozostałych 359 przypadków, 91 dotyczyło olanzapiny, 6 sertindolu i 9 cuklopentiksolu. Wszystkie 3 leki mają statystycznie związek z wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Badacze komentują, że dysproporcjonalność liczby zgłoszeń dotyczących olanzapiny, sertindolu i cuklopentiksolu wskazuje na sygnał wymagający dalszego badania.

Na podstawie: Reactions No 1218 z 6 września 2008 r.

Opracowali: Mirosław Gospodarczyk, Agata Maciejczyk, Monika Trojan
