



BIULETYN LEKÓW

2009, Nr 3

Szanowni Państwo!

U progu jesieni udało nam się opracować kolejny numer naszego Biuletynu. Przedstawiamy w nim dalsze komentarze do proponowanych zmian w przepisach europejskich, dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Trudno dziwić się szerokiemu odzewowi towarzyszącemu publikacji projektu – wszak zdrowie to temat bliski każdemu z nas.

Prezentowane propozycje budzą różne niepokoje i odbierane są w odmienny sposób przez środowiska, zabierające w tej sprawie głos.

Znalezienie wspólnego mianownika dla pacjentów i ich rodzin, pracowników ochrony zdrowia, agencji rejestracyjnych, firm ubezpieczeniowych, naukowców, przemysłu farmaceutycznego nie będzie proste. Jedno jest pewne – wszyscy widzą potrzebę reformy systemu.

Przy sprzecznych propozycjach i wykluczających się niejednokrotnie interesach trudno przewidzieć, jaki będzie ostateczny kształt zmienianej Dyrektywy i Rozporządzenia.

Między innymi z tego powodu śledzenie wszystkich głosów wydaje się potrzebne i interesujące.

Oprócz dywagacji na temat systemu prawnego i wynikających z niego konsekwencji w Biuletynie znajdziecie Państwo szereg wzmianek z piśmiennictwa na temat potencjalnych zagrożeń towarzyszących terapii.

Liczymy, że przynajmniej część z nich wyda się Państwu ciekawa.

Redakcja

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

SPIS TREŚCI

Komentarze do proponowanych zmian w prawie europejskim – ciąg dalszy	3
Informacje różne	12

KOMENTARZE DO PROPONOWANYCH ZMIAN W PRAWIE EUROPEJSKIM - CIĄG DALSZY

Agata Maciejczyk, Anna Arcab, Monika Trojan

z Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Jak pisaliśmy we wcześniejszych numerach „Biuletynu Leków” trwają prace nad wprowadzeniem zmian do Dyrektywy 2001/83/WE oraz Rozporządzenia 2004/726/WE.

Propozycje zmian podlegały konsultacjom społecznym. Zgłoszono szereg uwag krytycznych do przedstawionych projektów nowych rozwiązań mających na celu usprawnienie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W grudniu 2008 r. Komisja Europejska opublikowała propozycje zapisów w niniejszym Rozporządzeniu i Dyrektywie.

Kilka organizacji:

AIM (The Association Internationale de Mutualite)

ESIP (The European Social Insurance Platform)

HAI Europe (Health Action International)

ISDB (International Society of Drug Bulletins)

MiEF (Medicines in Europe Forum)

przedstawiły swoje komentarze, wskazujące na to, że nowe przepisy odniosą skutek odwrotny od zamierzonego – osłabią, zamiast wzmocnić funkcjonujący system.

Opracowany przez te gremia tekst pod jednoznacznym tytułem „*EU Commission's proposals on pharmacovigilance dismantle the entire system*” jest wart uwagi z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze wiele zawartych w nim spostrzeżeń jest trafnych i nawet trudno z nimi polemizować. Po drugie i może najważniejsze jest to krytyka konstruktywna i autorzy proponują alternatywne rozwiązania.

Na wstępie autorzy przypominają, że skutki niepożądanych działań leków są ogromne. W krajach unijnych są powodem co najmniej 5 % hospitalizacji. Wymieniane są na 5 miejscu najczęstszych przyczyn zgonu pacjentów leczonych w szpitalach.

Podkreślają, że skuteczny system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii może uchronić pacjentów przed narażeniem ich na leki, których podanie niesie za sobą więcej zagrożeń niż korzyści. Zwracają uwagę na długi czas, jaki upływa obecnie od wykrycia nowych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu leków a podjęciem decyzji wynikających z ich poznania – wycofanie leku, aktualizacja informacji o leku, zdefiniowanie grup chorych obarczonych czynnikami ryzyka itd. Przytoczone przykłady z ostatnich lat to *rofekoksib* (preparat Vioxx) i incydenty sercowo-krażeniowe prowadzące do zgonu, leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny –

fluoksetyna (preparat Prozac), *paroksetyna* (preparat Deroxat, Seroxat) i inne, a także lek stosowany jako terapia wspomagająca odchudzanie - *rimonabant* (preparat Acomplia) i związane z ich stosowaniem zwiększone ryzyko samobójstw, olanzapina (preparat Zyprexa) i zaburzenia metaboliczne, roziglitazon (preparat Avandia) i zaburzenia kardiologiczne obarczone śmiertelnością.

Wysunięto zarzut, że sposób w jaki obecnie zorganizowany jest system nadzoru w Europie nie zapewnia odpowiedniej ochrony obywatelom. Wiąże się to - zdaniem autorów - z tym, że w zbyt dużym stopniu bierze się pod uwagę ekonomiczne interesy firm farmaceutycznych.

Od roku 1965 warunkiem uzyskania rejestracji każdego leku w krajach unijnych jest udowodnienie jego skuteczności, bezpieczeństwa i jakości. Nie wymaga się by nowy lek stanowił postęp w terapii, wykazywał większą skuteczność lub był bezpieczniejszy od leków już stosowanych. Niejednokrotnie wprowadza się do leczenia produkty gorsze od tych, które uzyskały wcześniej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Nowe leki wprowadzane są do obrotu po coraz krótszym okresie badań przedklinicznych i klinicznych, a więc wiele zagrożeń związanych z ich stosowaniem można wykryć dopiero w fazie porejestracyjnej.

W momencie wprowadzenia nowego leku zyski z jego sprzedaży zależą od zaufania jakie będą do niego mieli fachowi pracownicy opieki medycznej i pacjenci.

Ujawnienie wyników badań czy pojedynczych przypadków wskazujących na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych zmienia ocenę leku i podważa do niego zaufanie. Firma farmaceutyczna, będąca w posiadaniu takich informacji, ujawniając je powoduje zmniejszenie korzyści finansowych, wynikających ze zmniejszonej sprzedaży własnego produktu. Występuje w takiej sytuacji oczywisty konflikt interesów.

Brak opóźnień w upowszechnieniu takich danych działa na korzyść pacjentów, ale na niekorzyść przedsiębiorstwa nastawionego na wypracowanie zysku- jakim jest przecież każda firma farmaceutyczna. Najbardziej spektakularnym przykładem jest tutaj sprawa *rofekoksibu* . Z prowadzonego badania Vigor już w roku 2000 wynikało zwiększenie zagrożenia wystąpienia zawału mięśnia sercowego chorych zażywających Vioxx, w porównaniu do chorych leczonych innymi *niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi*. Firma Merck tłumaczyła ten fakt korzystnym wpływem na układ krążenia leków, z którymi porównywano *rofekoksib*. Do wycofania leku minęło 4 lata. W tym czasie wiele osób zażywało *rofekoksib*. Część z nich doznała uszczerbku na zdrowiu. Zdarzały się przypadki zgonów, które łączono ze stosowaniem *rofekoksibu*.

Innym przytoczonym przykładem to *olanzapina* i sprawy, które wytoczyli firmie Lilly chorzy. Powodem roszczeń były przypadki wystąpienia cukrzycy u pacjentów zażywających ten neuroleptyk. Możliwość rozwoju zaburzeń metabolicznych u chorych była znana firmie.

Sam system zbierania danych o niepożądanych działaniach leków powinien ulec przeorganizowaniu. W wielu krajach oprócz ośrodków centralnych monitorujących niepożądane działania leków, działają także ośrodki regionalne (Francja, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania). Kraje mniejsze mają zwykle jeden ośrodek, działający w ramach agencji rejestracyjnej (Belgia, Chorwacja, Estonia, Grecja, Luksemburg). Niektóre kraje dysponują ośrodkami specjalizującymi się w zbieraniu specyficznych danych np. w Niemczech działa ośrodek zajmujący się polekowymi reakcjami skórnymi. Ośrodki te analizują zgłoszenia napływające od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Korzystają z pomocy ekspertów - farmakologów. Pracownicy ośrodków regionalnych mają możliwość uzyskania dodatkowych danych o przekazanych im przypadkach. Dobrze znają realia własnego rejonu – zarówno organizację służby zdrowia jak i warunki życia i zwyczaje pacjentów. Mają szansę zebrania największej liczby danych, w związku z tym ocena przypadku jest łatwiejsza. Bez zebrania wszystkich koniecznych informacji zgłoszenie jest trudno jednoznacznie ocenić. Zebrane dane, przez brak niektórych elementów, nie mogą stanowić podstawy do wysnucia prawidłowych wniosków ze skąpego opisu przypadku i ulegają utracie.

Zidentyfikowanie przez ośrodek nowego zagrożenia umożliwia organom kontroli leków podjęcie właściwych kroków. Przykładem może być wycofanie przez niektóre kraje preparatów zawierających połączenie *paracetamolu* z *dekstropoksyfenem* w 2005 roku czy *nimesulidu* z 2002r. Na początku 2005 roku Wielka Brytania i Szwecja podjęły decyzję o wycofaniu produktów zawierających jako składnik leków złożonych *dekstropoksyfen-* w związku z licznymi przypadkami zgonów po przedawkowaniu. W niektórych przypadkach zgony wiązały się z nieznacznym przedawkowaniem leku. W roku 2002 Finlandia i Hiszpania wycofała ze swoich rynków *nimesulid*, w 2007 roku dołączyła do nich Irlandia i Belgia. EMEA (European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) po analizie przypadków uszkodzeń wątroby wiązanych ze stosowaniem *nimesulidu* ograniczyła się do wydania zalecenia zmniejszenia dawki i czasu stosowania leku. W związku z możliwością zastosowania wielu innych produktów z tej samej grupy terapeutycznej część krajów zdecydowała się na podjęcie bardziej rygorystycznych kroków.

Poszczególne agencje rejestracyjne często zwlekają z podjęciem decyzji, czekając na stanowisko Europejskiej Agencji Leków (EMA). W roku 2008 wszczęto procedurę

wyjaśniającą dotyczącą produktów zawierających połączenie *paracetamolu i dekstropoksyfenu* – po zgromadzeniu danych o kilkuset przypadkach zgonów w wyniku przedawkowania produktów o tym składzie. Do czasu rozstrzygnięcia procedury nie podejmuje się decyzji, a sam produkt niosąc za sobą poważne zagrożenie nie stanowi przewagi terapeutycznej nad innymi, szeroko dostępnymi lekami przeciwbólowymi.

Zwlekanie z podejmowaniem decyzji budzi sprzeczne oceny. Można przyjąć, że w przypadku istnienia alternatywnych leków, pozostawianie na rynku produktów wzbudzających zastrzeżenia nie jest uzasadnione.

Odrębnym przykładem jest *rimonabant*, stosowany w otyłości, wycofany z lecznictwa europejskiego jedynie po dwuletniej obecności. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków odmówiła rejestracji tego leku, tym samym nie wszedł do amerykańskiego lecznictwa.

W artykule podniesiono kwestię dwóch rodzajów konfliktu interesów dotyczących EMEA i komitetu naukowego agencji – CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

Pierwszy z nich, finansowy podlega na tym, że EMEA finansowana jest z opłat składanych przez firmy farmaceutyczne, a eksperci pracujący w Agencji pracują jednocześnie jako konsultanci na rzecz przemysłu. W roku 2008 opłaty firm na rzecz Agencji wyniosły 139 milionów euro, co stanowi 74% całego budżetu tej instytucji.

Drugi rodzaj konfliktu, nazwany przez autorów artykułu „konfliktem intelektualnym” polega na tym, że decyzja o wycofaniu leku dokonywana jest przez to samo gremium, które decyduje o jego wprowadzeniu do lecznictwa. W jakimś sensie następuje więc podważenie pierwotnej pozytywnej opinii o leku.

Dyskutuje się jaką rolę należy przypisać planom zarządzania ryzykiem. Doświadczenia ostatnich lat pokazują, że działania określone w tym dokumencie stanowią „usprawiedliwienie” dla wcześniejszego dopuszczenia leku do stosowania. Plan zarządzania ryzykiem przedstawiono między innymi dla *rimonabantu* (preparat Avandia) oraz dla *warenicykliny* (preparat Chantix/Champix), produktu leczniczego, dla którego ryzyko stosowania w odzwyczajaniu od palenia tytoniu okazało się większe od korzyści. *Warenicyklina* może powodować objawy z odstawienia, zaburzenia psychiczne, w tym ryzyko samobójstw. Plany zarządzania ryzykiem powinny stanowić dodatkowe narzędzie poprawiające bezpieczeństwo farmakoterapii. Nie mogą natomiast zastępować wszystkich niezbędnych badań stanowiących podstawę dopuszczenia leku do obrotu. W przedstawionych przez Komisję Europejską przepisach znalazła się propozycja rejestracji produktu, pod warunkiem przeprowadzenia badań porejestacyjnych. Proponuje się poszerzenie możliwości przyspieszonej/warunkowej rejestracji, bez konieczności wykazania, że szybsze

wprowadzenie nowego leku wynika z braku możliwości zastosowania innego leku. Warunkowa rejestracja leku, nawet jeżeli towarzyszyć jej będą działania wynikające z planu zarządzania ryzykiem, nie powinna stawać się normą. Nadal należy ją ograniczyć do sytuacji wyjątkowych. Zgodnie z przepisami zawartymi w Rozporządzeniu 507/2006/WE dotyczącymi rejestracji leków w procedurze centralnej warunkowa rejestracja produktu jest możliwa, jeżeli korzyści dla pacjentów przeważają nad zagrożeniami wynikającymi z niepełnej wiedzy o leku. Rejestracja ma być oceniana w odstępach rocznych i jej przedłużenie ma być uzależnione od wypełnienia zobowiązań nałożonych na firmę. Propozycja umieszczenia leków posiadających warunkową rejestrację na liście leków podlegających intensywnemu monitorowaniu jest niewystarczająca, ponieważ firmy nie wywiązują się z zaleceń prowadzenia badań porejestacyjnych, stanowiących często warunek pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Niedobrym rozwiązaniem jest przerzucenie większości obowiązków dotyczących monitorowania niepożądanych działań leków na firmy farmaceutyczne. Przemysł farmaceutyczny powinien uczestniczyć w systemie, nie powinien jednak odgrywać w nim wiodącej roli, ze względu na wspomniany już konflikt interesów. Przełożenie większości zobowiązań na ośrodki narodowe, z finansowaniem niezależnym od przemysłu farmaceutycznego wydaje się rozwiązaniem wartym rozważenia. Wymagałoby to zwiększenia obsady kadrowej tych ośrodków i zwiększenia nakładów na ich działalność. Należy założyć, że sprawnie działające ośrodki narodowe potrafiłyby zgromadzić dane wyższej jakości, oparte na naukowej ocenie. Niezbędne byłoby przeznaczenie odpowiednich środków na ich działalność. Nie należy jednak zapominać, że źle działający system nie zapobiega skutecznie występowaniu tych powikłań farmakoterapii, które są możliwe do przewidzenia i zapobieżenia. Koszty leczenia niepożądanych działań leków, stanowią znaczącą część budżetu służby zdrowia.

Jedna europejska baza danych Eudravigilance nie powinna zastąpić baz w poszczególnych krajach, by nie stracić danych wymagających wiedzy o danej populacji. Pozwoliłoby to także na wyeliminowanie „firmowego” podejścia zbierania tylko tych danych, których bezwzględnie wymagają przepisy. Na przykład w roku 2008 po czterech i pół roku próśb brytyjska agencja MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) zrezygnowała z postępowania wobec firmy GSK dotyczącego przekazania danych o stosowaniu *paroksetyny* (preparat Seroxat) u dzieci. Brak jest przepisów prawnych dotyczących odpowiedzialności firmy w przypadku stosowania leku niezgodnie z zaaprobowanymi wskazaniami. Z tej luki prawnej korzystała firma.

Przyjęte niedawno rozwiązanie oceny raportów okresowych PSUR (Periodic Safety Update Report) przez agencje nie jest działaniem satysfakcjonującym. W dalszym ciągu dokumenty te przygotowywane są przez firmy farmaceutyczne, w których podają one własną interpretacją przypadków. Rozmyciu ulega rola firmy farmaceutycznej i ekspertów organów kontroli leków.

Kontrowersje budzi propozycja odstąpienia od wymagania przygotowywania raportów okresowych dla leków o ugruntowanym zastosowaniu (obecnych w lecznictwie europejskim od co najmniej 10 lat). Jakkolwiek przykłady wykrycia ciężkich działań niepożądanych po wielu latach są rzadkie, ale zdarzają się. Za ilustrację problemu posłużyć może zależność między występowaniem zmian nowotworowych narządów rodnych młodych kobiet, których matki w ciąży leczono *dietylostilbestrolem*. W tym przypadku związek przyczynowo skutkowy między lekiem a reakcją ustalono po 30 latach. Innym przykładem są zaburzenia psychiczne i neurologiczne u dzieci, narażonych w okresie płodowym na *kwasy walproinowe* czy wycofanie w 2005 roku produktów z *paracetamolem i dekstropropoksyfenem* po ich stosowaniu od połowy lat 60-tych.

Zamiast Pharmacovigilance Working Party ma powstać European Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAAC). Zgodnie z projektem zapisów prawnych rola tego gremium ma się sprowadzać do analizy raportów oceniających, by przekazać swoje rekomendacje np. jeżeli któryś z krajów członkowskich nosi się z zamiarem wycofania leku ze względów bezpieczeństwa. Drugi przewidywany zakres działania to ocena badań porejestracyjnych, których celem jest zebranie danych o bezpieczeństwie, jeżeli badania takie toczyć się będą w co najmniej dwóch krajach członkowskich.

Ani CHMP ani CMD(h) (Co-ordinating Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human) nie będą zobowiązane do brania pod uwagę zaleceń PRAAC.

Liczba członków komitetu PRAAC ma wynosić 15 osób. Nie przewiduje się więc obecności reprezentantów każdego kraju członkowskiego. By komitet miał znaczenie należałoby poszerzyć jego skład i uznać wydawane przezeń zalecenia za wiążące. Tak jak inne gremia decydujące o sprawach lekowych powinno być ono niezależne od przemysłu farmaceutycznego i nie powinno być przez ten przemysł finansowane.

Komitet ten mógłby pełnić rolę platformy współpracy między narodowymi ośrodkami sprawującymi nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w swoich krajach. Uprawnienia Komitetu powinny być podobne do uprawnień CHMP. Należałoby uwzględnić możliwość przekazywania sugestii o wycofaniu z obrotu leku o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa

bezpośrednio do Komisji Europejskiej. Powinno się stworzyć ogólnoeuropejską bazę danych zebranych i opracowanych przez pracowników ośrodków narodowych.

Istotne byłoby lepsze uświadomienie lekarzom ich roli i odpowiedzialności w zbieraniu informacji dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii a także umożliwienie pacjentom zgłaszania niepożądanych działań leków i zintensyfikowanie współpracy między środowiskiem lekarskim i ośrodkami narodowymi. Konieczne jest znalezienie mechanizmów na szybsze zdobywanie danych i związaną z tym możliwość sprawniejszego podejmowania decyzji.

Badania porejestracyjne powinny być prowadzone przez niezależne od przemysłu zespoły badaczy.

Trzeba także przewidzieć możliwość nałożenia dotkliwych kar na firmy farmaceutyczne uchylające się od wypełniania nakazanych prawem obowiązków.

Proponuje się zwiększenie dostępu do informacji i większą jawność decyzji.

Autorzy artykułu przekonują, że dane o niepożądanych działaniach leków są danymi naukowymi. Proponują by okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR) były dokumentami jawnymi, by oceny PSUR były udostępniane do publicznej wiadomości, analogicznie jak oceny poszczególnych leków w EPAR (European Public Assessment Report), które można znaleźć na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Postuluje się także nieograniczony dostęp do bazy Eudravigilance w językach narodowych (z wyjątkiem dostępu do danych osobowych).

By wskazać że dany lek powinien podlegać szczególnie wnikliwemu monitorowaniu jego w ulotce dla pacjenta należy zamieszczać adnotację: *„Ten produkt leczniczy podlega intensywnemu monitorowaniu. Każde podejrzenie wystąpienia niepożądanego działania leku należy przekazać do ośrodka narodowego (nazwa, adres, adres strony internetowej)”*. Na opakowaniu po nazwie firmowej produktu należy zamieszczać dla tych leków symbol odwróconego czarnego trójkąta.

Symbol ten od lat zarezerwowany jest np. w Wielkiej Brytanii dla leków intensywnie monitorowanych w ramach procedury zwanej PEM (Prescription Event Monitoring).

W ramach tzw. transparentności autorzy postulują także dostęp do programów i protokołów z posiedzeń Komitetu PRAAC, łącznie z podaniem odrębnych głosów i szczegółów głosowania.

W podsumowaniu streszczenie propozycji organizacji AIM, ESAIP, HAI, ISBD, MiEFi:

1) Zaostrzenie kryteriów rejestracji leków. Należy wykazać, że nowy lek ma właściwości lepsze od leków już stosowanych w leczeniu.

- 2) Narodowe i regionalne ośrodki zbierające dane o niepożądanych działaniach leków powinny być niezależne od agencji rejestracyjnych i przemysłu farmaceutycznego.
- 3) Należy stworzyć szerszy dostęp do informacji, poprawić współpracę z fachowymi pracownikami opieki zdrowotnej by efektywniej zbierać dane.
- 4) Należy umożliwić pacjentom zgłaszanie działań niepożądanych.
- 5) Ograniczenie warunkowych rejestracji do wyjątkowych przypadków.
- 6) Plany zarządzania ryzykiem powinny stanowić wzmocnienie dotychczasowych działań, nie mogą ich jednak zastępować. Informacje dla pacjentów, programy edukacyjne opracowywane w ramach programu minimalizacji ryzyka nie mogą służyć marketingowi, w tym zwiększaniu zaufania do produktu. Ich celem jest ograniczenie zagrożeń (o ile jest to możliwe), wskazówki dotyczące możliwie bezpiecznemu stosowaniu leku.
- 7) Należy zapewnić finansowanie ze środków publicznych działalności narodowych ośrodków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Bardziej skuteczny nadzór ograniczy liczbę przypadków działań niepożądanych, w tym związane z tym koszty leczenia, absencji w pracy i innych związanych z tym świadczeń generujących koszty.
- 8) Zgłoszenia od pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej lub od firm farmaceutycznych powinny być zbierane w niezależnych ośrodkach narodowych w każdym państwie członkowskim. Ośrodki te po dokonaniu oceny przypadków byłyby odpowiedzialne za przekazanie danych wysokiej jakości do systemu Eudravigilance.
- 9) Analizy przypadków i oceny stosunku korzyści ze stosowania leku do możliwego do przewidzenia ryzyka powinni dokonywać eksperci nie związani z przemysłem farmaceutycznym a także nie należący do gremiów decydujących o dopuszczeniu leku do obrotu.
- 10) Okresowe raporty o bezpieczeństwie PSUR należy przygotowywać dla wszystkich leków, również tych od dawna stosowanych- w co najmniej w 5-letnich odstępach czasu. Ocena tych dokumentów należy podawać do publicznej wiadomości.
- 11) Organizację europejskiego systemu nadzoru należy oprzeć na wytycznych Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Zasady te powinny uwzględniać przede wszystkim dobro obywateli i należy jest sformułować z naukowej perspektywy. Wytyczne ICH tworzą głównie eksperci zatrudnieni w przemyśle farmaceutycznym.
- 12) European Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee (PRAAC) powinien stanowić płaszczyznę współpracy ośrodków narodowych, niezależnych od komitetów podejmujących decyzje o dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. Proponuje się zmianę nazwy komitetu na "European Pharmacovigilance Committee". Działalność Komitetu

należy finansować ze środków publicznych. W skład Komitetu powinni wchodzić reprezentanci wszystkich krajów członkowskich (co najmniej 1 osoba z danego kraju). Członkowie Komitetu nie mogą mieć konfliktu interesu z przemysłem farmaceutycznym. Protokoły z posiedzeń, wraz ze szczegółowymi danymi na temat głosowań, powinny być jawne.

Ranga Komitetu powinna być porównywalna ze znaczeniem komitetu CHMP. Komitetowi należy nadać uprawnienia do przedstawiania swoich propozycji bezpośrednio do Komisji Europejskiej, bez konieczności uzgodnień z CHMP czy CMD(h).

Komitet powinien w sposób aktywny zbierać dane o niepożądanych działaniach leków, a nie jedynie analizować napływające dane.

13) Baza Eudravigilance powinna być dostępna dla wszystkich, w formie łatwej do korzystania. Umożliwi to prowadzenie badań przez niezależne zespoły, a także stworzy możliwość przedstawicielom przemysłu na wnikliwe śledzenie informacji o swoich lekach.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków stworzyła już tego typu możliwość poprzez przygotowywanie kwartalnych wyciągów z danych z bazy AERS-Adverse Event Reporting System. Podawane są także do publicznej wiadomości programy i protokoły spotkań komitetów podejmujących decyzje w sprawie leków.

Prace nad zmianami w europejskim prawie w sferze nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są w toku. Głosy krytyczne wpływają na przyjmowane w toku dyskusji rozwiązania. Przedstawione powyżej propozycje warte są przemyślenia i tego, by przynajmniej w części wziąć je pod uwagę. Po ponad 50 latach doświadczeń należy założyć, że dotychczasowe mechanizmy nie staną się bardziej efektywne. Wobec tego przyszedł czas na radykalne zmiany. Propozycja oddzielenia nadzoru od wpływu przemysłu farmaceutycznego jest z wielu powodów trudna, nie można jednak podważyć argumentów, stanowiących podstawę tego podejścia.

Opracowano na podstawie:

„EU Commission’s proposals on pharmacovigilance dismantle the entire system” - http://www.isdbweb.org/pag/documents/En_CEPProposals_June2009.pdf

INFORMACJE RÓŻNE

Stosowanie cetuksymabu lub irinotekanu i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych (LCV)

Nowy sygnał dotyczący bezpieczeństwa stosowania.

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklinalnym klasy IgG₁ skierowanym przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (Epiderma Growth Factor Receptor - EGFR). Decyzją Komisji Wspólnot Europejskich w dniu 29.06.2004 produkt leczniczy Erbitux zawierający cetuksymab uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub w monoterapii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję EGFR i obecność genu KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) typu dzikiego oraz w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub radioterapią pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi.

Cetuksymab wiążąc się z EGFR hamuje jego ekspresję, co powoduje zmniejszenie proliferacji, pobudzenie apoptozy i zmniejszenie syntezy czynników angiogennych przez komórki nowotworowe. Według charakterystyki produktu leczniczego Erbitux „pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami z genem KRAS typu dzikiego mają znamienne większą szansę odnieść korzyści z leczenia cetuksymabem lub leczenia skojarzonego z cetuksymabem i chemioterapią.” W ostatnim czasie, na podstawie danych z zakończonych randomizowanych badań klinicznych sformułowano konkluzję, że pacjenci z rakiem jelita grubego z potwierdzoną mutacją protoonkogenu KRAS nie odnoszą spodziewanych korzyści związanych z leczeniem i częściej występują u nich działania niepożądane. [1., 2.]. Przyjęcie takiego założenia oznaczałoby, że przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem należy nie tylko potwierdzić ekspresję KRAS, ale także ustalić jego status.

Centrum Monitorowania Działań Niepożądanych w Uppsali (World Health Organisation-Uppsala Monitoring Center) otrzymało zgłoszenia pojedynczych przypadków opisujących: zapalenie naczyń (3 zgłoszenia), plamicy i zapalenia naczyń (3 zgłoszenia), LCV (6 zgłoszeń), które wystąpiły w związku z podawaniem wyłącznie cetuksimabu (3 zgłoszenia), cetuksimabu i irinotekanu (4 zgłoszenia), 5 zgłoszeń związanych było z leczeniem cetuksimabem w połączeniu z innymi lekami (sertralina, amlodypina, hydrochlorotiazdem,

spironolaktonem, omeprazolem, ranitydyną, karboplatyną, bevacizumabem, cisplatyną, indometacyną, allopurinolem) [3.].

Cetuksymab podawano w zarejestrowanych wskazaniach z wyjątkiem dwóch pacjentów, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc (Non Small Cell Lung Carcinoma – NSCLC). Opisane działania niepożądane najczęściej występowały między drugim i szóstym miesiącem leczenia, ale u dwóch pacjentów wystąpiły po podaniu pierwszej dawki cetuksymabu, a u jednego w ósmej dobie leczenia, co wskazywałoby na wystąpienie reakcji w pierwszej dobie po podaniu drugiej dawki leku.

LCV jest nieswoistym martwiczym zapaleniem małokalibrowych naczyń krwionośnych skóry związanym z odkładaniem kompleksów immunologicznych. Dominującym objawem klinicznym jest plamica skóry zwykle zlokalizowana na kończynach dolnych spowodowana nieszczelnością martwiczo zmienionych małych naczyń krwionośnych i niespecyficzne objawy ogólne; bóle wielu stawów, gorączka, bóle brzucha. Przyczynami zaburzenia są: nadwrażliwość na leki i inne substancje, zakażenia wirusowe lub bakteryjne, układowe choroby tkanki łącznej.

Rokowanie zależy od etiologii: w przypadku, gdy LCV jest składową plamicy Henocha-Schonleina przebiegającej z umiarkowanie nasilonym zapaleniem nerek rokowanie jest znacznie lepsze niż, gdy LCV jest składową ziarniniaka Wegnera.

W przypadku nadwrażliwości na leki postępowaniem z wyboru jest odstawienie leku lub innej substancji wywołującego LCV, rokowanie jest bardzo dobre.

Aktualna Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux (Cetuksymab) dostępna na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA) [4] nie zawiera żadnych informacji dotyczących ryzyka wystąpienia plamicy, zapalenia naczyń krwionośnych, w tym LCV, informacji takich nie zawierają także charakterystyki produktów leczniczych, w których substancją czynną jest irinotekan.

Wyniki przeszukiwania baz danych podjęte przez badaczy z WHO-UMC w celu identyfikacji doniesień literaturowych dotyczących wystąpienia plamicy, zapalenia naczyń, LCV w związku z podawaniem cetuksymabu lub/i irinotekanu były negatywne.

Opisane zgłoszenia pojedynczych przypadków należy uznać za nowy, zidentyfikowany w okresie rejestracyjnym sygnał dotyczący bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu i irinotekanu. Znaczenie tego sygnału będzie znane po zakończeniu oceny związku przyczynowo-skutkowego pojedynczych zgłoszeń przez badaczy w Uppsali. Dodać należy, że w ocenie związku przyczynowo-skutkowego należy wziąć pod uwagę występowanie

zapalenia naczyń, w związku z nowotworami układu krwiotwórczego (najczęściej w białaczce włochatokomórkowej, chłoniakiach), znacznie rzadziej w raku gruczołowym jelita grubego). W tych przypadkach LCV jest jednym z elementów zespołu paraneoplastycznego. [5., 6.].

Niezależnie od aktywności badaczy ze Szwecji, wspomniane wcześniej zgłoszenia powinny być ocenione przez Grupę Roboczą Bezpieczeństwa Farmakoterapii (Pharmacovigilance Working Party) i Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use –CHMP). Właściwe byłoby zalecenie podmiotom odpowiedzialnym przeprowadzenie właściwie zaprojektowanych porejestracyjnych badań bezpieczeństwa ukierunkowanych na identyfikację przypadków płamicy, zapalenia naczyń, LCV w związku z stosowaniem cetuksymabu i irinotekanu, oraz zostać uwzględnione w uaktualnionym planie minimalizacji ryzyka przygotowanym dla produktu Erbitux.

1. Aleksandra Łacko, Krzysztof Krzemieniecki „Status KRAS molekularnym wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu u chorych na raka jelita grubego.” [Onkologia w Praktyce Klinicznej/tom 5 nr 1 - 2009](#)
2. Practice of Oncology: Recent Advances KRAS Mutations and Susceptibility to Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer; The Cancer Journal: March/April 2009 - Volume 15 - Issue 2 - pp 110-113
3. WHO Signal June 2009, „Cetuximab and Vasculitis”, Signal from the Uppsala Monitoring Centre (sygnał został wygenerowany na podstawie danych z bazy WHO, które nie zawsze są jednorodne w odniesieniu do źródła pochodzenia pojedynczego zgłoszenia i jednoznacznie mogą świadczyć o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy lekiem a objawem, informacje zawarte w dokumencie nie odzwierciedlają stanowiska WHO)
4. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-pl.pdf>
5. Gogia, A ; Kakar, A ; Bhalla, S ; Byotra, S ; Leucocytoclastic vasculitis as a presentation of adenocarcinoma rectum. Journal of Postgraduate Medicine , July 1, 2005
6. Sánchez, NB; Canedo, IF; García-Patos, PE; de Unamuno Pérez, P; Benito, AV; Pascual, AM [Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology](#), Volume 18, Number 6, November 2004 , pp. 731-735(5)

Orlistat (preparaty Alli i Xenical) – amerykańska agencja FDA prowadzi ocenę bezpieczeństwa stosowania

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA poinformowała lekarzy i farmaceutów o prowadzonej ocenie bezpieczeństwa produktów leczniczych, zawierających orlistat. Ocena ta jest prowadzona w odniesieniu do powikłań wątrobowych, które wystąpiły u pacjentów, przyjmujących te leki. W Stanach Zjednoczonych, podobnie jak w krajach unijnych, orlistat jest obecny na rynku w dwóch różnych specyfikach. Produkt leczniczy Xenical, zawierający 120 mg substancji czynnej jest dostępny wyłącznie z przepisu lekarza, natomiast lek Alli, zawierający 60 mg orlistatu można nabyć w sprzedaży odręcznej.

W okresie pomiędzy 1999 r. i październikiem 2008 r. do agencji FDA nadesłano 32 raporty o ciężkich uszkodzeniach wątroby, z czego 6 zgłoszeń opisywało niewydolność wątroby u pacjentów, którzy stosowali orlistat. Najczęściej opisywanymi objawami w ciężkich przypadkach uszkodzeń wątroby były: żółtaczka, osłabienie i bóle brzucha.

Agencja FDA prowadzi obecnie również analizę zgłoszeń pojedynczych przypadków, opisujących powikłania wątrobowe, które zostały zgłoszone przez firmy farmaceutyczne.

Analiza ta nie została jeszcze ukończona i dotychczas nie określono jednoznacznie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy orlistatem i uszkodzeniami wątroby. W związku z powyższym na obecnym etapie oceny danych nie zaleca się, aby lekarze zaprzestali przepisywać Xenical, nie zaleca się również, aby pacjenci zaprzestali stosowania leków Xenical lub Alli.

FDA zachęca fachowych pracowników opieki zdrowotnej, aby zgłaszali wszelkie podejrzenia działań niepożądanych, związanych z przyjmowaniem orlistatu.

Na podstawie: Orlistat (marketed as Alli and Xenical): Early Communication about an Ongoing Safety Review; informacja opublikowana przez FDA na stronie <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180025.htm>

Methemoglobinemia – objawy i czynniki ryzyka

Nowozelandzka agencja przypomniała lekarzom, że wiele produktów leczniczych może powodować methemoglobinemię. Methemoglobina jest związkiem powstającym w wyniku utlenienie hemoglobiny, wskutek czego żelazo dwuwartościowe hemu przechodzi w

trójwartościowe. Proces ten osłabia zdolność transportu tlenu przez hemoglobinę. W normalnych warunkach methemoglobina jest obecna we krwi w stężeniu poniżej 2%. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów klinicznych pojawia się gdy stężenie methemoglobiny przekroczy 20-30%.

Objawy obserwowane przy methemoglobinemii to m.in. bóle głowy, osłabienie, sinica, przyspieszony oddech, duszność, tachykardia, zaburzenia świadomości, zawał mięśnia sercowego oraz rozległe uszkodzenie mózgu spowodowane niedotlenieniem. Ciężkie postaci methemoglobinemii kończyły się zgonem.

Uważa się, że pulsoksymetria przezskórna nie jest wiarygodną metodą dla potwierdzenia diagnozy methemoglobinemii. Potwierdzenie methemoglobinemii wymaga przeprowadzenia oznaczenia wysycenia tlenem krwi tętniczej.

Czynnikami ryzyka dla rozwoju methemoglobinemii są:

- zewnętrzne zastosowanie środków znieczulających miejscowo (takich jak prilokaina, benzokaina, lidokaina, tetrakaina) lub podanie tych substancji we strzyknięciu,
- zastosowanie azotynu amylu lub innych preparatów zawierających azotyny lub azotany, stosowanie chlorochiny, primachiny, dapsonu lub sulfonamidów,
- czynnikiem ryzyka jest wiek dziecka, dzieci poniżej 3 miesiąca życia są narażone na wyższe ryzyko z powodu większej wrażliwości na stres oksydacyjny
- uogólnione infekcje
- anemia
- wrodzona methemoglobinemia lub niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD).

Na podstawie: Prescriber Update 2009, z 30 sierpnia 2009 r.

Inhibitory pompy protonowej wydają się bezpieczne u kobiet w ciąży

Według badaczy kanadyjskich, leki z grupy inhibitorów pompy protonowej są bezpieczne u kobiet w ciąży.

Naukowcy kanadyjscy przeprowadzili analizę danych, aby określić ryzyko wad wrodzonych, poronień samoistnych oraz przedwczesnych porodów związanych ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej.

Do meta-analizy badacze włączyli wyniki 6 opublikowanych pełnych opisów badań i streszczenie jednego badania. Zebrane dane dotyczyły 1530 kobiet, które stosowały inhibitor

pompy protonowej przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Grupę kontrolną stanowiło 133 410 kobiet, które nie były eksponowane na lek. Przyjęto model regresji wieloczynnikowej, aby uwzględnić czynniki zakłócające – palenie papierosów, cukrzyca ciężarnych, różnice etniczne oraz wiek kobiet ciężarnych.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej w pierwszym trymestrze nie było związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia dużych wad wrodzonych (OR 1,12, 95% CI 0,86, 1,45), ani ze zwiększonym ryzykiem samoistnych poronień ((1,29; 0,84, 1,97), jak również nie wpływało na zagrożenie przedwczesnym porodem (1,13; 0,96, 1,33).

W odniesieniu do pojedynczych preparatów, narażenie *in utero* na omeprazol również nie było związane z wyższym ryzykiem dużych wad wrodzonych (OR 1,17, 95% CI 0,90, 1,53). Badacze zaznaczyli, że skoro przedział ufności był wąski, prawdopodobieństwo wystąpienia błędu beta jest niewielkie.

Błędem beta, czyli błędem drugiego rodzaju nazywamy błąd polegający na nie odrzuceniu hipotezy zerowej, która jest fałszywa. Innymi słowy jest to błąd polegający na tym, że na podstawie wyników testu statystycznego twierdzimy, że jakiś fakt jest dziełem przypadku, natomiast w rzeczywistości jest on statystycznie istotny.

Na podstawie: Reactions Weekly, Nr 1264 z 8 sierpnia 2009 r.

Osetamiwir – obserwacja stosowania u dzieci szkolnych w wielkiej Brytanii

W Wielkiej Brytanii przeprowadzono obserwację stosowania osetamiwiru w profilaktyce grypy wywołanej wirusem A H1N1. Obserwację prowadzono u dzieci w wieku szkolnym. Uzyskane wyniki wskazują na to, że dzieci nie zawsze przestrzegały zaleceń dotyczących stosowania leku, często obserwowano również działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz powikłania neuropsychiatryczne.

Do analizy zebrano dane, które uzyskano prosząc o wypełnienie kwestionariusza w formie elektronicznej, pytano o przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leku, ewentualne działania niepożądane oraz zaufanie rodziców do terapii osetamiwirem. Obserwację przeprowadzono w trzech szkołach w Londynie, w których zidentyfikowano przypadki zarażenia wirusem A H1N1. Dzieciom zaproponowano przyjmowanie leku w celach profilaktycznych.

W wyniku analizy danych okazało się, że dzieci nie stosowały się ściśle do zaleceń; spośród 95 dzieci, którym zaoferowano przyjmowanie leku w celach profilaktycznych, 85 faktycznie

rozpoczęło farmakoterapię, jednak z tej grupy tylko dwie trzecie zakończyły 10-dniową kurację.

Dzieci ze szkoły podstawowej słabiej przestrzegały zaleceń do stosowania leku – 15 spośród 31 ukończyło pełen 10-dniowy cykl. U dzieci ze szkoły średniej odnotowano lepsze wyniki – 41 spośród 54 przyjmowało lek zgodnie z zaleceniami.

Wystąpienie działania niepożądanego było zgłoszone aż w 53% kwestionariuszy. Najczęściej zgłaszano powikłania ze strony przewodu pokarmowego (40%), wśród nich najpowszechniej występowały nudności (29%). Ponadto zgłaszano również powikłania neuropsychiatryczne, takie jak osłabienie koncentracji i trudności w zasypianiu. Takie powikłania były opisywane w 18% kwestionariuszy.

Badacze, analizujący wyniki podkreślają, że rodzice często dokonywali własnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla stosowania oseltamiwiru u dzieci i uznawali, że potencjalne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku mogą przewyższać ryzyko związane z powikłaniami grypy wywołanej wirusem A H1N1. Rodzice często okazywali się sceptyczni jeśli chodzi o potrzebę przyjmowania profilaktycznie oseltamiwiru i poddawali w wątpliwość podstawy naukowe zaleceń.

Na podstawie: Reactions Weekly, Nr 1264 z 8 sierpnia 2009 r.

Brytyjska Agencja Leków przedstawia zgłoszone działania niepożądane po leku Tamiflu

Brytyjska agencja ds. leków (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*) do 23 lipca 2009 r. otrzymała 150 zgłoszeń niepożądanych działań po stosowaniu oseltamiwiru w leczeniu grypy, wywołanej wirusem A H1N1.

W zgłoszeniach opisano 241 objawów niepożądanych, większość z nich miała łagodne nasilenie, najczęściej opisywano reakcje alergiczne i dotyczące przewodu pokarmowego. Większość z odnotowanych powikłań jest już umieszczona w drukach informacyjnych dla oseltamiwiru.

Jeden ze zgłoszonych przypadków opisywał zgon, będący skutkiem niewydolności wątroby u pacjenta, leczonego oseltamiwirem. Agencja brytyjska zaznacza, że analizując dodatkowe zgłoszenia pojedynczych przypadków z innych krajów, nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy oseltamiwirem a niewydolnością wątroby.

Kolejny przypadek zgonu jest obecnie oceniany przez ekspertów.

Dodatkowo agencja brytyjska zaznacza, że otrzymała również 5 zgłoszeń, opisujących 9 różnych objawów niepożądanych po innym leku przeciwwirusowym – zanamiwirze, który stosowano w terapii świńskiej grypy.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1263 z 1 sierpnia 2009 r.

Brytyjskie władze zaniepokojone błędami medycznymi u dzieci

Brytyjska agencja zajmująca się bezpieczeństwem pacjentów (*National Patients Safety Agency*) wyraziła ostatnio swoje zaniepokojenie dużą liczbą błędów medycznych związanych z dawkowaniem leków u dzieci i osób młodych.

Agencja przeanalizowała przypadki zgłoszonych incydentów medycznych pomiędzy październikiem 2007 r. i wrześniem 2008 r. Ocenie poddano 910 089 przesłanych formularzy, z czego 60 000 dotyczyło dzieci. Aby prawidłowo ocenić zebrane dane, eksperci brytyjscy skierowali prośbę o przesłanie dalszych informacji, prośbę adresowali do dzieci, osób młodych oraz rodzin pacjentów. Ponadto eksperci wzięli pod uwagę dodatkowe dane od pracowników ochrony zdrowia oraz dane z badań naukowych oraz różnego rodzaju rekomendacje.

Niepokój badaczy wzbudził wysoki stopień błędów medycznych, dotyczących dawkowania i podawania leków, szczególnie u dzieci poniżej 4 r.ż. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem natury medycznej u dzieci było zdarzenie związane z podawanym lekiem (17%), a dalej w kolejności zgłaszano „błąd procedury medycznej” (13%) oraz wypadek pacjenta (11%).

Dzieci poniżej 4 r.ż. były drugą grupą wiekową pacjentów, u których najczęściej zgłaszano powikłania związane z podawaniem leku. Na pierwszym miejscu znajdowali się pacjenci powyżej 75 r.ż. . Najczęściej zgłaszanym błędem medycznym u małych dzieci było podanie niewłaściwej dawki. Dotyczyło to zarówno małych dzieci jak i noworodków.

Pozostałe problemy, zidentyfikowane przez ekspertów brytyjskich, dotyczyły trudności z rozpoznaniem ciężkości choroby u dziecka oraz braku prawidłowej diagnozy i określenia dalszego postępowania u młodych osób z zaburzeniami umysłowymi.

Na podstawie: Reactions Weekly, Nr 1259 z 4 lipca 2009 r.

Agencja kanadyjska donosi o przypadkach samobójstw związanych z lekiem Singulair.

Od momentu wprowadzenia montelukastu (preparat Singulair) do obrotu w Kanadzie do końca stycznia 2009 r. do kanadyjskiej agencji leków zgłoszono 13 przypadków zachowań samobójczych lub samookaleczeń u pacjentów stosujących ten lek. Wszystkie zgłoszenia z wyjątkiem jednego były przesłane w czasie, gdy amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA opublikowała komunikat o wstępnej analizie doniesień opisujących zachowania samobójcze.

Spośród otrzymanych 13 zgłoszeń, 8 opisywało ustąpienie objawów po odstawieniu leku. Jeden przypadek opisywał nawrót zachowań samobójczych po ponownym rozpoczęciu terapii montelukastem.

W tym samym czasie agencja kanadyjska otrzymała 29 opisów przypadków działań niepożądanych, gdzie podejrzanym lekiem był montelukast. Wymienianymi objawami niepożądanymi były: depresja, psychozy i wrogie zachowania. Trzydzieści z tych zgłoszeń otrzymano po opublikowaniu komunikatu w Stanach Zjednoczonych, który dotyczył ryzyka wystąpienia powikłań neurologicznych i psychicznych u pacjentów stosujących montelukast. Spośród tych 29 przypadków 14 było ocenione jako ciężkie, w 19 przypadkach objawy ustąpiły po odstawieniu leku, a w 4 - działania niepożądane nawróciły po ponownym rozpoczęciu terapii montelukastem.

Na podstawie: Reactions Weekly, Nr 1261 z 18 lipca 2009 r.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA zaleca zmiany w drukach informacyjnych dla preparatów z grupy antagonistów receptora leukotrienowego

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA zaleciła wytwórcom leków, zawierających antagonistów receptora leukotrienowego aby dodać ostrzeżenie dotyczące powikłań neurologicznych i psychicznych do druków informacyjnych tych produktów leczniczych.

Agencja zaznacza, że otrzymała zgłoszenia opisujące reakcje neurologiczne i psychiczne u pacjentów stosujących montelukast (preparat Singulair), zafirlukast (preparat Accolate) i zileuton (preparat Zyflo/ Zyflo CR). Otrzymane zgłoszenia opisywały przypadki pobudzenia, agresji, zaburzenia marzeń sennych, omamy, niepokój, depresje, drażliwość, bezsenność, niepokój ruchowy, drżenia, myśli samobójcze i zachowania samobójcze, włączając próby samobójcze.

Eksperti amerykańscy podkreślają, aby fachowi pracownicy opieki zdrowotnej oraz pacjenci byli świadomi zagrożeń takich jak reakcje neurologiczne i psychiczne, które mogą wystąpić

podczas leczenia preparatami z grupy antagonistów receptora leukotrienowego. Dodatkowo zalecają, aby rozważyć przerwanie terapii lekiem z tej grupy, gdy tylko zostaną zauważone objawy neurologiczne lub psychiczne.

Na podstawie: Reactions Weekly, Nr 1257 z 20 czerwca 2009 r.

Omdlenia opisane w drukach informacyjnych dla preparatu Gardasil

A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA zaleciła, aby uaktualnić druki informacyjne dla produktu leczniczego Gardasil (szczepionka czterowalentna przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego). Nowo wprowadzane zapisy będą włączone do części ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności, a dodane informacje będą dotyczyć możliwych omdleń, wystąpienia drgawek toniczno-klonicznych oraz napadów padaczko-podobnych u niektórych pacjentów po omdleniu.

Agencja amerykańska ostrzegła fachowych pracowników opieki zdrowotnej oraz pacjentów w Stanach Zjednoczonych o ryzyku omdlenia po podaniu szczepionki Gardasil, co w konsekwencji może zakończyć się upadkiem i urazem pacjenta. Aby temu zapobiec zaleca się, by pacjentki pozostały w pozycji siedzącej lub leżącej i były uważnie obserwowane przez 15 minut po szczepieniu.

Chociaż informacja o możliwych omdleniach była wprowadzona do druków informacyjnych preparatu Gardasil już w październiku 2007 roku, to nadal napływają zgłoszenia opisujące to powikłanie, jak również drgawki toniczno-kloniczne oraz napady padaczko-podobne. W związku z tym faktem agencja amerykańska zaleciła producentowi szczepionki, aby dodatkowo wprowadził stosowne informacje o omdleniach również do części ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności charakterystyki produktu leczniczego. Dodatkowo zalecane jest, aby u pacjentek po szczepieniu zwrócić szczególną uwagę na takie objawy jak obfite pocenie się, bledność, szumy uszne, zaburzenia widzenia, które zazwyczaj pojawiają przed omdleniem. Jeżeli szczepiona osoba omdleje, a szczególnie jeśli dodatkowo pojawi się napad padaczko-podobny, pacjentkę należy ułożyć z głową nieco poniżej tułowia, tak aby możliwy był powrót prawidłowego krążenia mózgowego.

Na podstawie: Reactions Weekly, Nr 1257 z 20 czerwca 2009 r.

Agencja brytyjska przypomina, aby ściśle przestrzegać rekomendacji dotyczących farmakoterapii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Brytyjska agencja ds. leków (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*) przypomina lekarzom, aby ściśle przestrzegali rekomendacji GOLD (*Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) oraz instytutu NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Rekomendacje te mówią o stosowaniu leków z grupy długo działających β -agonistów (LABA – *Long Acting β -agonists*) i aby nie stosować wziewnych kortykosteroidów w monoterapii.

Niedawno eksperci brytyjscy zakończyli szczegółową analizę opublikowanych doniesień literaturowych oraz danych z badań niepublikowanych, które oceniały bezpieczeństwo i skuteczność LABA stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami w POChP. Kluczowym wnioskiem analizy było, że łączne stosowanie LABA i wziewnych kortykosteroidów jest skuteczniejsze od stosowania każdego z tych leków pojedynczo. Nie zawsze większa skuteczność łączonej farmakoterapii miała wyraźne znaczenie kliniczne w porównaniu do monoterapii preparatami LABA. Łączona terapia zmniejszała jednak częstość zaostrzeń.

Dodatkowo eksperci brytyjscy zaznaczają, że stosowanie wziewnych kortykosteroidów w monoterapii lub w połączeniu z LABA, powoduje znaczny wzrost ryzyka zachorowania na zapalenie płuc.

W związku z powyższym, eksperci brytyjscy przypominają lekarzom:

- gdy preparaty z grupy LABA są stosowane zgodnie z rekomendacjami GOLD i NICE w terapii POChP, stosunek korzyści do ryzyka ich stosowania pozostaje pozytywny,
- wziewne kortykosteroidy nie powinny być stosowane w monoterapii POChP,
- wziewne kortykosteroidy można włączyć do terapii POChP, gdy postęp choroby jest znaczny i choroba ulega nasileniu,
- stosowanie wziewnych kortykosteroidów w POChP jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc. Ryzyko to nie występuje przy monoterapii lekami z grupy LABA.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1261 z 18 lipca 2009 r.

Australijska agencja ds. leków przypomina lekarzom, że stosowanie izotretinoiny może być związane z zaburzeniami słyszenia. Objawy mogą obejmować głuchotę, zaburzenia słyszenia fal dźwiękowych różnej częstotliwości oraz szumy w uszach. Nie wiadomo jednak, czy zaburzenia słyszenia są przemijające, czy trwałe. Do tej pory ośrodek australijski otrzymał 609 zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem izotretinoiny, w tym dwa opisy jednostronnej utraty słuchu, dwa przypadki szumów w uszach i jeden przypadek utraty słyszenia dźwięków o niskiej częstotliwości. We wszystkich pięciu opisach izotretinoina była jedynym podejrzanym lekiem. Zgłoszenia dotyczyły pacjentów w wieku 14-46 lat. Zaburzenia słuchu pojawiały się po 2 do 8 miesiącach terapii izotretinoiną.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1264 z 8 sierpnia 2009 r.

Przypadki nagłej śmierci a stosowanie leków stymulujących u dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)

Po opublikowaniu wyników badania, sugerujących że stosowanie leków pobudzających dzieci z ADHD może być związane z ryzykiem nagłej śmierci z przyczyn kardiologicznych, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA wydała komunikat dotyczący trwającej oceny profilu bezpieczeństwa leków, stosowanych u dzieci z ADHD. Opublikowane badanie ma pewne ograniczenie i eksperci amerykańscy podkreślają, aby rodzice nie przerywali farmakoterapii u swoich dzieci. Zachęcają jednak, aby rodzice przedyskutowali to zagadnienie z lekarzem prowadzącym.

Według agencji amerykańskiej ograniczenia opublikowanego badania to:

- długa przerwa czasowa pomiędzy datą śmierci a datą zebrania danych do analizy,
- różnice w opisywanych okolicznościach zgonów mogą wynikać z różnych relacji rodziców lub opiekunów i w różnym stopniu mogą odnosić się do stosowania leku w czasie zgonu,
- odnotowano niewielką częstość stosowania leków stymulujących, zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej.

Badanie amerykańskie wskazuje jednak na istnienie pewnej zależności. Autorzy badania w opracowaniu wskazują na istotny statystycznie związek pomiędzy stosowaniem leków stymulujących i przypadkami nagłej śmierci z przyczyn kardiologicznych (OR 7,4 [95% CI;

1,4, 74,9]). Przeprowadzone przez nich badanie kliniczno-kontrolne przeanalizowało 564 przypadków nagłej śmierci z niewyjaśnionych przyczyn wśród dzieci w wieku 7-19 lat. Dane te zestawiono z danymi grupy kontrolnej 564 dzieci, które zginęły w wypadkach samochodowych. Informację o przyjmowaniu leku stymulującego uzyskiwano od rodziny lub opiekunów dzieci lub odnajdywano w dokumentacji medycznej lub uzyskiwano z badań toksykologicznych albo z badań prowadzonych przy sekcji zwłok. W dziesięciu przypadkach nagłej śmierci, dzieci otrzymywały lek stymulujący – metylfenidat. Dla porównania – tylko dwoje dzieci z grupy tych, które zginęły w wypadkach, otrzymywało lek stymulujący i tylko w jednym przypadku był to metylfenidat.

Należy oczekiwać na dalsze dane, zaznaczają badacze amerykańscy. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA łącznie z *Agency for Healthcare Research and Quality* wspólnie sponsorują duże badanie, oceniające potencjalne ryzyko zaburzeń sercowych, udarów lub innych powikłań kardiologicznych związanych ze stosowaniem leków stymulujących u dzieci. Oczekuje się, że wyniki badania uda się uzyskać w 2009 r.

Na podstawie: Reactions Weekly nr 1257 z 20 czerwca 2009 r.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA zaleca większą uwagę przy stosowaniu paracetamolu

Eksperci z Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA dyskutowali ostatnio nad bezpieczeństwem stosowaniu produktów leczniczych zawierających paracetamol w preparatach dostępnych w sprzedaży odręcznej oraz w preparatach złożonych.

Pod koniec dyskusji odbyło się głosowanie, dotyczące dostępności produktów leczniczych z paracetamolem na rynku amerykańskim.

Większością głosów zdecydowano o usunięciu z rynku amerykańskiego wszystkich produktów leczniczych złożonych, zawierających paracetamol i substancję o działaniu analgetycznym, wydawanych z przepisu lekarza.

Jeżeli jednak w wyjątkowej sytuacji takie produkty pozostałyby na rynku, to dodatkowo muszą być opatrzone specjalnym ostrzeżeniem, zamieszczonym w czarnej ramce w drukach informacyjnych.

Spotkanie zespołu ekspertów zostało zorganizowane w celu podjęcia odpowiednich kroków dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów w związku z odnotowywanymi przypadkami

uszkodzenia wątroby po paracetamolu, dostępnym zarówno w sprzedaży odstępnej jak i z przepisu lekarza.

Grono ekspertów dodatkowo zaleciło, aby:

- obniżyć maksymalną dzienną dawkę paracetamolu w produktach leczniczych, dostępnych w sprzedaży odstępnej (obecnie przyjęta jest wartość to 4 g/ dobę),
- obniżyć maksymalną dawkę jednorazową paracetamolu dla dorosłych w produktach leczniczych dostępnych w sprzedaży odstępnej do 650 mg (obecnie jest to dawka 1000 mg),
- przenieść produkty lecznicze, które zalecają dawkowanie 2 x 500 mg paracetamolu ze statusu dostępnych w sprzedaży odstępnej na wydawane z przepisu lekarza,
- aby produkty lecznicze, które mają płynną postać leku mogły zawierać paracetamol tylko w jednym stężeniu.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1260 z dn. 11 lipca 2009 r.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności przy stosowaniu preparatów Chantix i Zyban

Eksperti z Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA zobligowali producentów leków, stosowanych w odzwyczajaniu się od palenia papierosów do wprowadzenia do druków informacyjnych zapisów o ryzyku wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji neurologicznych i psychicznych. Informacje te mają być umieszczone w czarnej ramce w drukach informacyjnych dla preparatów zawierających wareniklinę (preparat Chanpix/ Champix) oraz bupropion (preparat Zyban).

Dodatkowo informacje takie będą wprowadzone do druków informacyjnych innych preparatów zawierających bupropion - dla produktu leczniczego Wellbutrin, który jest stosowany we wskazaniach psychiatrycznych. Wszyscy producenci leków generycznych również zostali zobligowani do wprowadzenia stosownych ostrzeżeń.

Preparat Wellbutrin w drukach informacyjnych ma już wpisane ostrzeżenie o tym, że podczas stosowania tego leku podwyższone jest ryzyko zachowań samobójczych.

Zaleceniu uaktualnienia informacji, zawartych w charakterystykach produktu leczniczego zostało spowodowane analizą zgłoszeń niepożądanych działań leków, napływających do FDA, jak również analizą danych z piśmiennictwa naukowego oraz z badań klinicznych dla warenikliny i bupropionu. Ocenie poddano zgłoszenia, w których opisano zachowania samobójcze, próby samobójcze czy myśli samobójcze, które wystąpiły w związku czasowym

po zastosowaniu wardenikliny lub bupropionu u pacjentów, u których wcześniej nie obserwowano takich reakcji.

Amerykańscy eksperci przypominają lekarzom, którzy przepisują swoim pacjentom wardeniklinę lub bupropion, aby szczególnie uważnie monitorowali u nich zmiany nastroju lub zachowania po rozpoczęciu terapii tymi lekami. Dodatkowo zaleca się, aby informować pacjentów oraz ich opiekunów o tym, że w przypadku zmian nastroju lub zachowania należy przerwać stosowanie leku i natychmiast udać się po poradę do lekarza.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1260 z 11 lipca 2009 r.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA wyznacza typy obowiązkowych badań porejestracyjnych

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA opublikowała projekt wytycznych, dotyczący typów obowiązkowych badań porejestracyjnych. Zaznacza się tam jednoznacznie, że celem badań, wymaganych w przyszłości przez FDA muszą być kwestie bezpieczeństwa stosowania leku. Badania porejestracyjne, zbierające dodatkowe informacje dotyczące skuteczności leku będą mogły być prowadzone przez przemysł farmaceutyczny w następstwie dobrowolnego zobowiązania firmy przy uzyskiwaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Planuje się aby stosowne zapisy, dotyczące obowiązku prowadzenia badań były wprowadzone do prawa amerykańskiego. Według projektu, agencja FDA miałaby kompetencje, aby zażądać przeprowadzenia porejestracyjnych badań obserwacyjnych lub badań klinicznych w czasie dopuszczania leku do obrotu lub po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Celem takich badań miałyby być ocena znanego ciężkiego zagrożenia lub ocena sygnału o ciężkim zagrożeniu, lub określenie, czy takie ryzyko istnieje, gdy dostępne dane są niewystarczające, aby wysnuć jednoznaczne wnioski.

Wytyczne definiują „badanie kliniczne” jako każde badanie prospektywne, w którym wnioskodawca określa metodę przydzielenia leku lub innej interwencji medycznej uczestnikom badania. Wszelkiego typu inne badania nie będą traktowane jako badania kliniczne. W tej grupie znajdują się obserwacyjne badania epidemiologiczne, badania na zwierzętach oraz badania laboratoryjne.

Proponowane zapisy definiują, przeprowadzenia jakiego typu badań może zażądać agencja FDA. Są to:

- obserwacyjne badania farmakoepidemiologiczne, zaprojektowane dla oceny ciężkich zagrożeń związanych ze stosowaniem leków jak również dla ilościowego oszacowania ryzyka oraz wyznaczenia czynników, które wpływają na to ryzyko (takie jak stosowanie odpowiednio dobranej dawki leku, pory dnia, gdy podawany jest lek oraz cechy indywidualne pacjenta). Tego typu projekty powinny być opisane w protokole badania oraz prowadzone z udziałem grupy kontrolnej. Przed rozpoczęciem badania powinna być postawiona hipoteza badawcza. Źródła danych mogą obejmować dane uzyskane w wyniku roszczeń, elektroniczne zapisy historii choroby, dane uzyskane z rejestrów oraz dane uzyskiwane za pomocą obserwacyjnych metod prospektywnych,
- badania kliniczne, których pierwszorzędowy punkt końcowy będzie dotyczył kwestii bezpieczeństwa. Kwestie będą oceniane według przygotowanych przed rozpoczęciem badania metod. Choć w tego typu badaniach można będzie również oceniać skuteczność, to pierwszorzędnym celem będzie ocena bezpieczeństwa stosowania leku,
- badania bezpieczeństwa, prowadzone na zwierzętach, które będą się skupiały na toksyczności leku w stosunku do pojedynczych organów lub grup układowo narządowych, w tej grupie będą mieścić się badania kancerogenności lub toksyczności leku w odniesieniu do układu rozrodczego,
- badania bezpieczeństwa prowadzone *in vitro* w laboratoriach,
- badania obserwacyjne lub badania kliniczne, prowadzone w celu oceny farmakokinetyki leku w określonej populacji lub subpopulacji, obciążonej czynnikami ryzyka lub potencjalnie narażonej na szerokie stosowanie ocenianego leku,
- badania obserwacyjne lub badania kliniczne prowadzone dla określenia możliwych interakcji lub biodostępności leku, gdy dotychczas zebrane dane wskazują na potencjalne poważne zagrożenie.

W uzupełnieniu projektu aktu prawnego przedstawiono trzy typy badań obserwacyjnych lub badań klinicznych, nie spełniające kryteriów badań, których będzie mogła zażądać agencja amerykańska. Będą one mogły być prowadzone jako dobrowolne zobowiązanie firmy. Są to:

- badania jakościowe, włączając takie, które prowadzone są w trakcie procesu wytwarzania, badania stabilności leku, badania immunogenności, w których nie jest wymagane określenie punktu końcowego, odnoszącego się do kwestii bezpieczeństwa,
- badania farmakoepidemiologiczne, prowadzone dla oceny naturalnego przebiegu choroby lub dla określenia wyjściowych wskaźników/ mierników działań niepożądanych,

- badania kliniczne, w których pierwszorzędowy punkt końcowy ma służyć dalszemu określeniu skuteczności leku.

Na podstawie: Scrip z 24 lipca 2009 r.

Statyny i zaburzenia erekcji

Analiza danych zebranych w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii wskazuje, że statyny mogą wywoływać lub pogarszać istniejące zaburzenia erekcji.

W okresie objętym badaniem – od 01.01.1985 do 31.12.2006 r. – zabrano 110685 zgłoszeń spontanicznych, które dotyczyły chłopców i mężczyzn w wieku od 13 do 80 lat. Spośród tych zgłoszeń, 4471 opisywały powikłania związane ze stosowaniem statyn (4%), włączając 51 raportów o zaburzeniach erekcji (1,1%). W zbiorze zgłoszeń zidentyfikowano 482 raporty (0,43%) opisujące zaburzenia erekcji, wśród 106214, które opisywały powikłania po innych niż statyny lekach.

Dla 19 zgłoszeń, w których opisano czas jaki upłynął od ekspozycji na lek do wystąpienia zaburzeń erekcji, średni czas od podania leku do zaburzeń wzrodu wyniósł 62 dni (mediana 29, 0-100). Zaburzenia erekcji wystąpiły u 25% chorych w ciągu 9 dni, a u 75% w ciągu 75 dni po rozpoczęciu przyjmowania statyn. W około 57% przypadków działanie niepożądane ustąpiło po odstawieniu leku, a w 5 przypadkach po ponownym włączeniu leku, zaburzenia erekcji ponownie pojawiły się. Autorzy analizy określili związek tego powikłania dla wszystkich statyn – dostosowany iloraz szans zgłaszanych ndl (adjusted reporting odds ratio):

- wszystkie statyny – 2,4 (95% CI; 1,8-3,3)
- simwastatyna – 2,6 (95% CI; 1,6-4,1)
- atorwastatyna – 3,4 (95% CI; 2,1-5,4)
- rosuwastatyna – 7,1 (95% CI; 2,6-19,4).

Dla prawastatyny i fluwastatyny nie odnotowano związku statystycznie znamiennego. Nie ustalono też związku z wielkością dawki zastosowanej statyny a występowaniem zaburzeń wzrodu.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1259 z 4 lipca 2009 r.

Komentarz: interpretując wyniki ww analizy, ale też każdej innej dotyczącej częstości określonego powikłania – należy je odnosić do wielkości ekspozycji na daną substancję. Dane te jednak w warunkach monitorowania spontanicznego nie są zwykle dostępne.

Doustne kortykosteroidy – koszty działań niepożądanych wynoszą 84 miliony funtów w Wielkiej Brytanii

Z przeglądu literatury medycznej wynika, że koszty działań niepożądanych kortykosteroidów stosowanych doustnie wynoszą około 84 miliony funtów w Wielkiej Brytanii. Przegląd literatury sponsorowała firma Novartis.

Zakres działań niepożądanych, zagrożenia i koszty związane ze stosowaniem doustnych kortykosteroidów oceniono na podstawie wyników 63 badań. Dotyczyły one ponad 1,2 miliona pacjentów. W celu oszacowania kosztów powikłań tej terapii, wykorzystano iloraz ryzyka (risk ratio).

Z 21 zidentyfikowanych zagrożeń, złamania były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, kolejne to zaburzenia żołądkowe. Stwierdzono, że szczególnie narażone są dzieci, dodatkowo kortykosteroidy mogą hamować wzrost. Odnotowano związek z wielkością dawki steroidów – najwyższe dawki zwiększają ryzyko złamań o od 41% do 920%. Podobnie istnieje zależność pomiędzy wielkością dawki a stopniem ryzyka wystąpienia cukrzycy, zmian ocznych, incydentów sercowo-naczyniowych, czy naczyniowo-mózgowych.

Roczny koszt działań niepożądanych po doustnych kortykosteroidach oszacowano na 165,44 funty na jednego chorego, z czego blisko 80% to koszty związane ze złamaniami. Biorąc pod uwagę, że 0,9% brytyjskiej populacji przyjmuje doustnie kortykosteroidy, szacunkowy całkowity koszt wyniósł 84,2 miliona funtów na rok.

Wybrane działania niepożądane doustnych kortykosteroidów

Działanie niepożądane	Liczba badań, w których stwierdzono związek
Złamania	28
Zaburzenia żołądkowe	13
Zmiany psychiczne	11
Hiperglikemia	8
Zaburzenia oczne	6
Incydenty mózgowo-naczyniowe	6

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1263 z 1 sierpnia 2009 r.

FDA analizuje bezpieczeństwo stosowania omalizumabu

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała informacje o prowadzonej analizie bezpieczeństwa dla omalizumabu (p. Xolair), po otrzymaniu wyników pośrednich badania EXCELS. W badaniu tym zaobserwowano większą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych w grupie chorych leczonych omalizumabem. W badaniu EXCELS oceniane jest bezpieczeństwo przewlekłego stosowania omalizumabu u około 5000 chorych, grupa kontrolna liczy około 2500 chorych. Czas obserwacji – 5 lat. Włączeni do badania pacjenci to grupa chorych w wieku 12 lub starsi, ze stwierdzoną astmą o średnim lub ciężkim przebiegu, u których testy skórne lub z surowicy potwierdzają nadwrażliwość na aeroalergen.

Zgodnie z informacją FDA, dane pośrednie wskazują, że w grupie leczonej omalizumabem częściej występują arytmie, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatia, niewydolność serca, nadciśnienie płucne, incydenty sercowo-naczyniowe, incydenty zatorowe, zakrzepowe oraz zakrzepica żylna w porównaniu do grupy kontrolnej, która leku nie przyjmowała.

Obecnie FDA nie zaleciła żadnych zmian w drukach informacyjnych. Pacjenci powinni kontynuować leczenie. FDA prowadzi dalszą analizę bezpieczeństwa omalizumabu.

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1262, z 25 lipca 2009 r.

Tiazolidynodiony zwiększają ryzyko złamań u obu płci

Stosowanie tiazolidynodionów (rozigitazon, pioglitazon) wydaje się mieć związek ze zwiększonym ryzykiem złamań, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Dane te wynikają z zaprezentowanych na dorocznym zjeździe naukowym Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyników badań. Aby ocenić związek pomiędzy złamaniami a stosowaniem tiazolidynodionów u chorych z cukrzycą, amerykańscy badacze przeanalizowali dane z baz medycznych i farmaceutycznych. Zidentyfikowano 69047 chorych, którzy przyjmowali leki z tej grupy oraz 75352 osób w grupie kontrolnej. Badacze analizowali także

ryzyko złamań w grupie cukrzyków, którzy rozpoczęli terapię tiazolidynodionem (11738) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (13563). Wszyscy chorzy podlegali obserwacji przez 540 dni. Ryzyko złamań u chorych przyjmujących tiazolidynodion było wyższe w porównaniu do grupy przyjmującej inne leki. Dostosowany iloraz szans wynosił 1,43 (95% CI, 1,35-1,50). Kiedy ryzyko złamań analizowano osobno dla mężczyzn i osobno dla kobiet, ryzyko to było większe dla obu płci – odpowiednio u kobiet – 1,55 (95% CI, 1,44-1,65), u mężczyzn – 1,26 (95% CI, 1,16-1,38). Ryzyko to było także większe u osób, które od niedawna rozpoczęły przyjmowanie leku – iloraz szans 1,28 (95% CI, 1,12-1,46). Jednak w grupie osób przyjmujących tiazolidynodion od niedawna, w przypadku analizy prowadzonej osobno u kobiet, osobno u mężczyzn, ryzyko złamań było większe u kobiet – 1,40 (1,19-1,64), ale nie różniło się u mężczyzn (1,09, 0,88-1,35).

Na podstawie: Reactions Weekly, nr 1260, z 11 lipca 2009 r.

Insulina glargine – analiza ryzyka nowotworów

A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała wstępne informacje dotyczące insuliny glargine (preparat Lantus). W komunikacie tym FDA stwierdziła, że wie o wynikach 4 badań obserwacyjnych, w których analizowano ewentualny związek insuliny glargine z ryzykiem nowotworów, u chorych z cukrzycą. Trzy z czterech badań sugerują zwiększone ryzyko występowania chorób nowotworowych u pacjentów przyjmujących insulinę glargine. Na podstawie dostępnych danych FDA zaleca, aby chorzy nie przestawali przyjmowania insuliny bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem prowadzącym. Źle kontrolowany poziom cukru we krwi jest groźny dla zdrowia i życia, ma także negatywny wpływ po dłuższym czasie. Agencja analizuje wiele danych o bezpieczeństwie stosowania insuliny glargine, w tym wyniki ostatnio opublikowanych, wyżej wymienionych badań, oraz dane z badań klinicznych. Wyniki tej analizy będą opublikowane przez FDA.

W Europie, komitet CHMP (Committee for Human Medicinal Products) także opublikował informację na stronie internetowej EMEA, dotyczącą ryzyka nowotworów i ewentualnego związku z przyjmowaniem insuliny glargine. Zgodnie z komunikatem CHMP, dane te nie są pełne, a wyniki niejednoznaczne. EMEA nie zaleca żadnych zmian w odniesieniu do przepisywania insulin długodziałających. Insulina glargine jest wskazana do stosowania w cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 6 lat, kiedy konieczne jest podawanie

insuliny. Z uwagi na niewystarczającą ilość danych, CHMP zaleciło podmiotowi odpowiedzialnemu, aby zaproponował strategię pozyskania nowych danych do dalszych badań.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter, nr 4 z 2009 r.