



BIULETYN LEKÓW

2006, Nr 4

Szanowni Państwo!

Mija kolejny trudny i pracowity rok.

Z nadzieją myślimy o zwiększającej się liczbie raportów o niepożądanych działaniach leków, nadsyłanych do naszego Wydziału.

Chcielibyśmy w tym miejscu jeszcze raz podziękować wszystkim, którzy zechcieli poświęcić swój czas, wypełniając zgłoszenie o podejrzeniu powikłania farmakoterapii.

Szczególne wyrazy wdzięczności należą się Regionalnemu Ośrodkowi w Krakowie.

Większość kart, jakie otrzymaliśmy w tym roku pochodzi z tego Ośrodka.

Cieszymy się bardzo z rozpoczęcia działania ośrodka we Wrocławiu. W tym miesiącu dostarczył nam aż 45 kart.

Jesteśmy przekonani, że praca centrów w Krakowie, Poznaniu i Wrocławiu przyczyniać się będzie coraz wyraźniej do przekonania lekarzy o celowości dzielenia się swoimi doświadczeniami dotyczącymi zalecanej terapii.

Czekamy na zmiany w prawie – nowelizację ustawy Prawo farmaceutyczne, zapowiadane na początek 2007 r.

Liczymy na to, że implementacja do polskiego prawa Dyrektywy Europejskiej ułatwi pracę zarówno Urzędowi Rejestracji jak firmom farmaceutycznym.

Zachęcamy Państwa do przeczytania garści informacji pochodzących z piśmiennictwa.

Przypominamy, że na stronie internetowej naszej instytucji zamieszczamy komunikaty o bezpieczeństwie opracowane przez firmy farmaceutyczne i zaakceptowane przez Urząd - o ile tylko firma wyraża zgodę na rozpowszechnienie informacji również tą drogą. Liczba komunikatów rośnie z roku na rok. Udział polskich przedstawicieli w pracach gremiów unijnych pozwala na śledzenie na bieżąco aktualnych problemów związanych ze stosowaniem leków, w tym z wywiązywania się z obowiązku rozpowszechniania danych wymagających szybkiego powiadomienia o nowych, istotnych zagrożeniach.

Życzymy sobie i współpracującym z nami firmom jak najszybszego dorównania do standardów europejskich, w szczególności w odniesieniu do liczby zgłaszanych opisów przypadków powikłań polekowych. Wiemy, że nie nastąpi to w krótkiej perspektywie czasowej, widać jednak „tendencję wzrostową”.

W nadchodzącym Nowym Roku życzymy wszystkim szczęścia, zdrowia, sukcesów i powodów do optymistycznego patrzenia w przyszłość.

Redakcja

SPIS TREŚCI

System monitorowania niepożądanych działań leków - potrzeba nowych rozwiązań?.....	3
Informacje różne.....	6

System monitorowania niepożądanych działań leków - potrzeba nowych rozwiązań ?

Systemy zbierania niepożądanych działań leków (ndl) działają na świecie od około 40 lat. Co roku centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia wzbogaca się o około 200 000 opisów pojedynczych przypadków powikłań polekowych. Udział w monitorowaniu ndl biorą organizacje rządowe, przemysł farmaceutyczny, placówki opieki zdrowotnej, ośrodki akademickie, stowarzyszenia naukowe, centra zatruc, ośrodki informacji o lekach, organizacje międzynarodowe, prasa. Sprawa talidomidu, jego działanie teratogenne uświadomiło z całą ostrością konieczność skupienia się nie tylko na skuteczności, ale i na bezpieczeństwie. Dało to początek tworzenia systemu monitorowania ndl i na szczęście do lat 60-tych XX wieku nie było drugiej takiej tragedii.

Wiek XX przyniósł niebywały rozwój nauk, w tym medycyny. Poznano mechanizmy patofizjologiczne, pozwalające na leczenie wielu chorób. Zsyntetyzowano mnóstwo skutecznych leków.

Należy więc zadać sobie pytanie – skoro jest tak dobrze, to dlaczego jest tak źle?

Na czym polega problem?

Liczba raportów i informacji w nich zawartych jest tak olbrzymia, że tworzone są programy komputerowe by dokonać chociaż wstępnej ich selekcji. WHO stworzyło program do szukania tzw. sygnałów, czyli nowych, dotychczas nieznanych ndl, wiązanych ze stosowaniem danego leku. Liczba raportów z monitorowania spontanicznego wciąż wzrasta. Nie łączy się to jednak z poprawą ich jakości.

W każdym opisanym przypadku mamy do czynienia tylko z podejrzeniem związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją. Niezwykle rzadko możemy mówić z pełnym przekonaniem o pewności co do istnienia tego związku. Zgłaszane przypadki budzą zwykle szereg wątpliwości. Brak wszystkich danych potrzebnych do analizy bardzo utrudnia ocenę. Wiemy z własnego doświadczenia, że prośby o uzupełnienie danych często nie znajdują zrozumienia u osoby, która zgłosiła przypadek i pozostają bez odpowiedzi.

Spotykamy się też z reakcjami, że już więcej dana osoba nic nie zgłosi, skoro jest nękana pytaniami o dodatkowe informacje. Problemem jest więc zarówno ilość jak i jakość raportów. Trudno na tym polu liczyć na znaczącą poprawę. Sposób, w jaki pisany jest raport zależy oczywiście od kwalifikacji osoby go piszącej i te zawsze można doskonalić, ale zależy też od okoliczności i na te zwykle nie ma wpływu, przynajmniej w bliskiej perspektywie. Za przykład mogą tu służyć takie czynniki jak organizacja służby zdrowia, w tym ilość czasu, jaki lekarz może poświęcić jednemu pacjentowi.

Liczba raportów zależy od zakresu stosowania leku, dostępności do informacji o leku, od jak dawna lek jest stosowany, typu i ciężkości reakcji, którą wywołał. Trzeba podkreślić, że liczba raportów o danym leku nie ma prostego przełożenia na wielkość zagrożenia, jakie stwarza jego stosowanie. Bywają sytuacje, gdy już kilka opisanych przypadków powinno zaniepokoić osobę je analizującą. W innych nawet wiele raportów odzwierciedla jedynie znane ryzyko. W niektórych okolicznościach raporty z monitorowania spontanicznego mogą stanowić podstawę do podejmowania decyzji przez organy kontroli leków np. w przypadku rzadko występujących ndl.

Wiadomo, że każda metoda ma swoje wady i zalety. Ma je także monitorowanie spontaniczne. Niewątpliwą zaletą monitorowania spontanicznego jest to, że obejmuje wszystkich lekarzy i farmaceutów, wszystkich pacjentów i wszystkie leki. Wadą jest duża niepewność wyników i brak możliwości oceny częstości występowania danego ndl. Mamy do analizy za dużo niepewnych danych. Powinno się więc sięgnąć po inne metody, przede wszystkim badania epidemiologiczne, pozwalające m.in. na ilościową ocenę zjawisk. Tylko kto zechce przeznaczyć na nie pieniądze? Bardzo wartościowe byłyby badania porównujące leki z tej samej grupy terapeutycznej. Fundusze na takie projekty musiałyby pochodzić z

budżetu lub grantów naukowych. Koszty badań przedrejestracyjnych ponosi firma farmaceutyczna, mając nadzieję na ich zwrot po wprowadzeniu swojego produktu do lecznictwa. Nie można się jednak dziwić, że firma nie wykląda dobrowolnie środków na porównanie swojego produktu z produktem konkurencji, nie mając gwarancji, że wyniki niezbicie wykażą wyższość własnego leku.

By ocenić zagrożenia wynikające ze stosowania danego leku należałoby odpowiedzieć także na pytanie, jakie mogą być konsekwencje z zaniechania stosowania leku ?

Przyglądając się systemowi monitorowania ndl widać, że nie działa on zgodnie z oczekiwaniami. Istotne dane ważące na bezpieczeństwie farmakoterapii nie docierają wystarczająco szybko.

Jedną z głównych przyczyn braku pełnej informacji o leku jest coraz krótszy czas poprzedzający wprowadzenie produktu do lecznictwa. Wiąże się to oczywiście z ogromnymi kosztami badań naukowych, badań klinicznych i chęci jak najszybszego zwrotu zainwestowanych środków.

Przykładowo w Stanach Zjednoczonych średni czas wprowadzenia leku do lecznictwa w roku 1993 wynosił 27 miesięcy, a w roku 2001 – 14 miesięcy. W latach 1993-1996 wycofano 1,56% leków, a w latach 1997-2001 – 5,35% [1]. Wiadomo też, że im więcej zainwestowano pieniędzy tym bardziej agresywnie i intensywnie promuje się nowy lek, a to powoduje, że więcej lekarzy przepisuje go swoim pacjentom. Jeżeli lek niesie ze sobą nieznane zagrożenie, to może się szybko okazać, że nie jest on tak bezpieczny jak wynikałoby to z dokumentacji stanowiącej podstawę do jego rejestracji.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że ponad połowa produktów leczniczych w momencie wprowadzania do obrotu w USA obciążonych jest ryzykiem wystąpienia ciężkich ndl, nie wykrytych przed wejściem produktu do lecznictwa [1]. Dowodzi to, że dopuszczenie leku do obrotu nie jest jednoznaczne z gwarancją jego bezpiecznego stosowania.

Można pogodzić się z faktem, że uzyskanie pełnej wiedzy o nowym (innowacyjnym) leku wymaga czasu, trudniej zaakceptować to, że nie potrafimy skorzystać z już zdobytej wiedzy. Wszystko wskazuje na to, że większości ndl można zapobiec, zwłaszcza tych, które wynikają z mechanizmu ich działania.

Z danych zebranych w dwóch brytyjskich szpitalach, obejmujących opieką 630 tysięcy osób widać, że 72% ndl można było uniknąć [2].

Prowadzono liczne analizy, ich wyrazem są publikowane prace. Nie zawsze jednak wyciągane są właściwe wnioski, nawet w sytuacji, gdy można podać „receptę” na ograniczenie zagrożenia.

Najbardziej spektakularnym przykładem z ostatnich lat jest ceriwastatyna. Wiadomo, że wszystkie statyny mogą wywołać rabdomiolizę. W przypadku ceriwastatyny ryzyko to wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozilu. Obliczono nawet, że ryzyko to wynosi 5,34 na 10 000 pacjento-lat, gdy podaje się samą statynę, a 1035 na 10 000 pacjento-lat, gdy do statyny doda się fibrat [1,3]. Wystosowanie komunikatów do lekarzy przypominających by nie stosować ceriwastatyny w połączeniu z gemfibrozilem, szczególnie w dużych dawkach nie zmieniło sposobu przepisywania leku. W komunikacie do lekarzy nie podano nowych danych, tylko te, które zamieszczone były w drukach (ulotka, charakterystyka produktu leczniczego). Trudno znaleźć odpowiedź na pytanie dlaczego tylko 5 % lekarzy dostosowało się do wskazówek zawartych w liście, wysłanym bezpośrednio do każdego z nich. Trudno też jednoznacznie odpowiedzieć na pytania dlaczego mimo tego, że interakcja ceriwastatyny z gemfibrozilem znana była już po 4 miesiącach od wprowadzenia leku, przeciwwskazanie ostrzegające przed łączeniem tych leków dodano po 18 miesiącach. Czy był to czas potrzebny na weryfikację hipotezy ? Mówi się, że gdyby komunikat odniósł zamierzony skutek nie trzeba byłoby wycofywać leku.

Oprócz braku skuteczności metod z docieraniem do lekarzy z nową, ważną informacją podnosi się kwestię konfliktu interesów. Uważa się, że zbieranie danych o działaniach niepożądanych o własnym produkcie jest swoistym „donosem” na własny produkt, będący źródłem zysku [4].

W USA przetoczyła się burzliwa dyskusja w związku z wycofaniem rofekoksibu. Szuka się przyczyn błędów i metod poprawy sytuacji. Podkreśla się konieczność wzmocnienia roli Amerykańskiej Agencji ds Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) i możliwości nakazania różnych działań firmie farmaceutycznej, m.in. dlatego, że w momencie rejestracji firmy przyrzekają przeprowadzenie badań, będących warunkiem rejestracji, a w praktyce ponad połowa tych badań nie jest nawet rozpoczynana. FDA nie ma możliwości egzekwowania takich decyzji m.in. ukarania firmy. Rozważa się prowadzenie badań i analiz przez niezależne, naukowe instytucje. Najbardziej radykalnym pomysłem zmieniającym procedury dopuszczania leku do obrotu jest warunkowa rejestracja. W początkowym okresie rejestracji nowy produkt podawano by tylko tym pacjentom, dla których lek byłby rzeczywiście konieczny. Na ulotce dołączonej do preparatu zamieszczano by zapis, że lek ten dopuszczono do obrotu po przeprowadzaniu badań z udziałem ograniczonej liczby osób. Napis taki usuwano gdy:

- po stosowaniu leku przez dużą populację – 30 000, a nawet 300 000 osób,
- po ocenie zebranych przypadków ndl, gdy wszystkie kwestie niejasne w momencie rejestracji zostałyby wyjaśnione.

Dopełnienie zaleceń kończyłoby okres warunkowej rejestracji. Uważa się, że FDA powinna mieć uprawnienia by móc nakazać przeprowadzenie badań porejestracyjnych. Także dokonywanie zmian w zatwierdzanej informacji o lekach nie powinno być przedmiotem negocjacji z firmą [5].

Trzeba też zadać pytanie, kiedy wprowadzać lek?- w którym momencie korzyści z szybkiego dostępu do nowego leku przeważą nad zagrożeniem, wynikającymi z faktu, że dopuszcza się produkt o nieznanym profilu ndl ? Jest to po części odpowiedź na pytanie - jak oszacować nieznane ?

Bardzo ważna wydaje się w tym przypadku umiejętność zarządzania ryzykiem. Jest to działalność nowa zarówno dla organów kontroli leków, jaki i dla firm farmaceutycznych. Trzeba sobie zdawać sprawę, że ograniczanie ryzyka wiąże się z dodatkową pracą i ograniczeniami dla lekarzy i pacjentów. Można tu wymienić zobowiązanie lekarza do przekazywania raportów o ndl, obowiązkową rejestrację lekarzy, pacjentów aptek, farmaceutów, wdrażanie programów edukacyjnych. Nie należy się dziwić, że wprowadzanie takich rozwiązań, wymagających kształcenia, pieniędzy i nakładu pracy nie przez wszystkich będzie przyjmowane z entuzjazmem.

Kluczową kwestią pozostaje jednak wyważenie proporcji między produktem leczniczym jako towarem i produktem leczniczym jako lekiem. Chwila, w której obawa przed utratą zysku przeważy i wstrzyma rozpowszechnienie informacji, rzutującej na zmniejszenie tego zysku jest linią, której nie wolno przekroczyć.

Piśmiennictwo:

1. Fontarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust, *JAMA* 2004, Vol. 292 (21): 2647-2650
2. Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 2004, Vo.1 329:15-19
3. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. *WHO Policy Perspectives on Medicines* 2004, WHO
4. Strom BL. Potential for Conflict of Interest in the Evaluation of Suspected Adverse Drug Reactions –A counterpoint. *JAMA* 2004; 292 (21); 2643-2646

5. *Strom BL. How the US Drug Safety System Should be Changed. JAMA, 2006, 295 (17): 2072-2075*

INFORMACJE RÓŻNE

Wydaje się, że możliwy jest związek pomiędzy stosowaniem izotretinoiny i chorobami zapalnymi jelit (IBD), przypuszczają naukowcy z USA. W celu oceny stopnia zależności pomiędzy zastosowaniem izotretinoiny a stanami zapalnymi jelita grubego, zastosowali oni algorytm Naranjo, opracowany specjalnie dla oceny związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy lekiem a reakcją. Badacze poddali analizie opisy 85 przypadków, w tym 36 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (średni wiek – 18 lat), 20 osób z chorobą Crohn'a (średni wiek – 19 lat), pozostałe opisy dotyczyły ogólnie zdiagnozowanego zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelita grubego z towarzyszącymi krwawieniami. Opisy analizowanych przypadków zostały zgłoszone do amerykańskiej agencji ds. Żywności i Leków w latach 1997 – 2002. Średnia dawka izotretinoiny wynosiła 40 mg na dobe.

W wyniku oceny danych metodą Naranjo badacze amerykańscy uzyskali następujące wyniki – w 4 przypadkach związek przyczynowy oceniono jako „wysoce prawdopodobny” (suma punktów w algorytmie Naranjo >8), w 58 przypadkach związek był prawdopodobny (suma punktów 5-8), a w 21 zgłoszeniach związek przyczynowy był możliwy (suma punktów 1-4). Średnia ocena wg algorytmu Naranjo dla analizowanych raportów wynosiła 5-6, co odpowiada prawdopodobnemu związkowi przyczynowemu.

Na podstawie: Reactions nr 1117 z dn. 2 września 2006 r.

Amerykańska Agencja Ds. Żywności i Leków ostrzega o interakcji pomiędzy kwasem acetylosalicylowym a ibuprofenem

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ostrzegła fachowych pracowników opieki zdrowotnej o możliwych interakcjach pomiędzy ibuprofenem a kwasem acetylosalicylowym, przyjmowanym w niskich dawkach. Ibuprofen może wpływać na przeciwpłytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego i powodować, że lek ten będzie mniej skuteczny, gdy stosowany jest w kardioprotekcji.

Amerykańska agencja wskazuje, że zebrane dotychczas dane sugerują interakcję farmakodynamiczną pomiędzy ibuprofenem w dawce 400 mg a kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 81 mg, jednoczesne podanie obu leków może zmniejszać skuteczność ASA we wtórnej prewencji zawału mięśnia sercowego. Według ekspertów amerykańskich, sporadyczne zastosowanie ibuprofenu może jednak tylko w niewielkim stopniu mieć negatywny wpływ na działanie ASA, a ryzyko tej interakcji może być jeszcze dodatkowo ograniczone, gdy ibuprofen jest przyjęty przynajmniej na 8 godzin przed lub przynajmniej 30 minut po podaniu ASA w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Zebrane dane są jednak niewystarczające, aby określić, czy przyjmowanie ibuprofenu w dawkach niższych niż 400 mg lub przyjmowanie tego leku przewlekle w dawkach wyższych niż 400 mg, lub jednoczesne zastosowanie ASA w niskich dawkach w postaci tabletek dojelitowych również może powodować wystąpienie podobnej interakcji.

Amerykańska agencja kontroli leków zalecała fachowym pracownikom opieki zdrowotnej, aby dokładnie informowali pacjentów o zaleceniach, dotyczących czasu przyjmowania leków oraz aby zwracali szczególną uwagę na stosowane jednocześnie inne preparaty z grupy NLPZ, dostępne bez recepty lekarskiej, ponieważ mogą one również wpływać niekorzystnie na efekt przeciwpłytkowy ASA. Zaleca się, aby u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka

wystąpienia zaburzeń kardiologicznych, stosować takie leki analgetyczne, które nie wpływają na działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego.

Na podstawie: Reactions nr 1119 z dn. 16 września 2006-12-20

Zmiany w informacji o lekach stosowanych w ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi)

Eksperti z kanadyjskiej agencji oceny leków zalecili, aby do przylekowych druków informacyjnych wszystkich leków stosowanych w ADHD wprowadzić odpowiednie zapisy o konieczności rozpoznania czynników ryzyka powikłań kardiologicznych przed rozpoczęciem terapii. Dodatkowo wprowadzono zalecenie, w jaki sposób można to ryzyko ograniczyć.

Zmiany te dotyczą produktów leczniczych, zawierających następujące substancje czynne: metylfenidat, (preparat Ritalin), deksmetylfenidat (p. Attenade), deksamfetamina (p. Dexedrine), atomoksetyna (p. Strattera).

Nowe zapisy zalecające ostrożność zostały wprowadzone do działów: dawkowanie i sposób podawania, przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności. Odpowiednie nowe brzmiące zapisy zostały również wprowadzone do ulotek dla pacjenta.

Nowe zalecenia informują o tym, aby rozpocząć leczenie od małej dawki, a następnie powoli ją zwiększać. Preparaty stosowane w ADHD nie powinny być podawane pacjentom z objawami zaburzeń czynności serca, zaawansowaną arteriosklerozą, nadczynnością tarczycy, z umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem tętniczym oraz z wadami serca. Dodatkowo zaleca się, aby dokonać dokładnej oceny funkcji układu krążenia przed rozpoczęciem terapii u pacjentów ze znacznymi czynnikami ryzyka.

Zaleca się, aby u pacjentów, długotrwale leczonych wymienionymi preparatami oceniać okresowo funkcje układu krążenia.

Dodatkowo kanadyjska agencja oceny leków poinformowała pacjentów, aby samodzielnie nie przerywali stosowania leków na ADHD, a także aby informować lekarza o wszystkich przyjmowanych preparatach na ADHD, o wykonywanych zajęciach, które wymagają znacznego wysiłku fizycznego, a także zgłaszać wszelkie informacje o zaburzeniach funkcji serca lub o ewentualnych przypadkach nagłych zgonów z przyczyn kardiologicznych w rodzinie. Informacje te powinny być zgłoszone przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego.

Kanadyjska agencja oceny leków podkreśla jednak, że chociaż teoretycznie istnieje potencjalne ryzyko nagłych zgonów, które można wytłumaczyć mechanizmem działania, to leki stosowane w ADHD są stosunkowo bezpieczne i przynoszą korzyść, jeśli są stosowane zgodnie z zaleceniami.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter nr 4 z 2006 r.

Gadodiamid – zgłaszane raporty opisujące przypadki nerkopochodnego włóknienia układuowego

Producent preparatów, zawierających gadodiamid wystosował w Kanadzie komunikat skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia. W komunikacie tym poinformowano lekarzy, że do dnia przygotowania listu firma otrzymała 25 zgłoszeń opisujących przypadki nerkopochodnego włóknienia układuowego/ nerkopochodnej dermatopatii włókniejącej (NSF/NFD) po przyjęciu preparatu Omniscan, zawierającego gadodiamid.

Gadodiamid podawany jest dożylnie przed badaniem metodą magnetycznego rezonansu jądrowego w celu zobrazowania tkanek z nieprawidłowym unaczynieniem.

Firma farmaceutyczna podaje, że wśród otrzymanych 25 zgłoszeń, 15 opisywało przypadki ciężkie, które doprowadziły do inwalidztwa, w niektórych z tych raportów donoszono również o hospitalizacji. Pozostałe 10 zgłoszeń to przypadki nie mające ciężkiego charakteru, z towarzyszącymi łagodnymi objawami.

Dodatkowo producent leku podkreśla, że wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli powikłania, mieli również poważnie upośledzone funkcje nerek i większość z nich była poddawana regularnym dializom, zanim przeprowadzono u nich badanie obrazowe z zastosowaniem gadodiamidu. Firma podkreśla, że bazując na dostępnych obecnie danych nie można jednoznacznie potwierdzić związku przyczynowego pomiędzy podaniem gadodiamidu a wystąpieniem objawów NSF/ NFD.

Zespół NSF /NFD rozwija się gwałtownie, występuje rzadko, objawy mogą być zróżnicowane - od łagodnych do powodujących inwalidztwo, potencjalnie mogą prowadzić do zgonów i opisywane były tylko u pacjentów z poważnie upośledzoną funkcją nerek. Dodatkowo firma informuje, że nie otrzymała zgłoszeń o wystąpieniu zespołu NSF/ NFD u pacjentów z prawidłową funkcją nerek.

Firma farmaceutyczna w swoim komunikacie zaleca, aby u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosować preparaty alternatywne. Jednocześnie zaznaczono, że w informacji o leku zawarte jest ostrzeżenie, aby stosować preparat zawierający gadodiamid ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter nr 4 z 2006 r., pełna treść ostrzeżenia dostępna na stronie internetowej

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents_20061222.htm

Ezetimib i depresja – możliwy sygnał

Z danych otrzymanych w Australii wynika, że ezetimib może powodować zaburzenia nastroju i depresję. Od 2003 (daty rejestracji leku w Australii) do komitetu ADRAC napłynęło 265 raportów opisujących powikłania związane ze stosowaniem ezetimibu. Dwanaście z nich opisywało depresję (9) lub obniżony nastrój (3) u pacjentów w wieku od 60 do 82 lat. We wszystkich tych przypadkach ezetimib był jedynym, podejrzanym o spowodowanie objawu, lekiem. To co zastanawia to krótki czas od rozpoczęcia leczenia do pojawienia się objawów – od czterech dni w 7 przypadkach oraz po około 4-6 tygodniach w 3. W jednym przypadku objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki z 10 do 5 mg, a inny raport opisywał nasilenie istniejącej depresji po przyjęciu drugiej dawki leku. U pięciu pacjentów, objawy ustępowały (abated) przy odstawieniu leku i powracały przy ponownym podaniu ezetimibu. W jednym z tych przypadków udokumentowano wystąpienie objawów niepożądanych po dwukrotnym powrocie do leczenia. Zawsze objawy te – depresja i myśli samobójcze - występowały po tym samym czasie od rozpoczęcia podawania leku (positive rechallenge). Dodatkowo, poza 5 raportami opisującymi reakcję na lek z pojawieniem się objawów, u 4 pacjentów objawy depresji ustąpiły po odstawieniu leku, a kolejny pacjent wracał do zdrowia po odstawieniu leku i zastosowaniu kuracji przeciwdepresyjnej. Raporty opisujące depresję lub obniżony nastrój na tle wszystkich otrzymanych raportów są częściej zgłaszane dla ezetimibu (4,5%) niż dla innych leków hipolipemizujących – 3% dla prawastatyny (16/511) i simwastatyny (86/2784), 2,4% dla atorwastatyny (39/1573) i fluwastatyny (6/255), 1,9% dla gemfibrozilu (12/619), a dla wszystkich pozostałych raportów w australijskiej bazie danych – 1,4%.

Informacja o leku nie wymienia depresji jako działania niepożądanego zaobserwowanego w badaniach klinicznych. Depresja występuje także z wielu innych przyczyn. Jednak liczba raportów dla ezetimibu wskazuje, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy jego stosowaniem a depresją. Dotyczy to zwłaszcza osób w starszym wieku, w początkowej fazie leczenia. Zaleca się, aby wnikliwie monitorować wówczas pacjentów. Australijski Komitet ADRAC będzie szczegółowo analizował raporty opisujące depresję w związku ze stosowaniem ezetimibu.

Ezetimib jest w Polsce zarejestrowany pod nazwą Ezetrol.

Na podstawie: Aust Adv Drug Reactions Bull 25 (5), Październik 2006 r.

SSRIs i SNRIs – łączne stosowanie z lekami przeciwmigrenowymi może zagrażać życiu

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała ostrzeżenie, że zagrażający życiu zespół serotoninowy może wystąpić, kiedy przyjmuje się leki z grupy tryptanów (w leczeniu migrenowych bólów głowy) łącznie z lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) oraz z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRIs). Objawami zespołu serotoninowego są: niepokój, głównie ruchowy, halucynacje, zaburzenia koordynacji, tachykardia, nagłe zmiany ciśnienia tętniczego, podwyższona temperatura, hiperrefleksja, nudności, wymioty i biegunka. FDA zaleca, aby lekarze przepisujący tryptany i leki z grup SSRI i SNRI przestrzegali następujących zaleceń:

- pamiętali, że tryptany są często stosowane w czasie leczenia SSRI i SNRI, a każdy z tych leków może być przepisany przez innego lekarza,
- ocenili ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego względem spodziewanych korzyści jednoczesnej terapii tryptanem, lekiem z grupy SSRI lub SNRI,
- przedyskutowali z pacjentem możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego, jeśli tryptan i lek z grupy SSRI lub SNRI będą stosowane jednocześnie,
- ściśle obserwowali pacjenta jeśli tryptan i lek z grupy SSRI lub SNRI są stosowane jednocześnie, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia, przy zwiększaniu dawki lub jeśli doda się jakikolwiek inny lek zwiększający poziom serotoniny,
- poinformowali pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie tryptan i lek z grupy SSRI lub SNRI o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy zespołu serotoninowego.

FDA zaleciła wszystkim producentom leków z grupy tryptanów, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny oraz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, aby zaktualizowali informacje o leku i zawarli ostrzeżenie dotyczące zagrożenia wystąpienia zespołu serotoninowego, jeśli leki z powyższych grup są brane łącznie.

Na podstawie: WHO Pharmaceutical Newsletter No 4 z 2006 r.

Telitromycyna – nowe dane dotyczące bezpieczeństwa w informacji o leku

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dokonała oceny bezpieczeństwa telitromycyny (p. Ketek) i stwierdziła, że konieczne jest ostrzeżenie pacjentów i lekarzy o rzadko występujących, ale ciężkich powikłaniach.

Zgodnie z zaleceniem FDA, informacja o leku musi zostać zaktualizowana przez producenta. Powinna ona odzwierciedlać informacje, że lek był związany z występowaniem rzadkich

przypadków ciężkich uszkodzeń wątroby i niewydolności wątroby. U jednej osoby dokonano przeszczepu narządu, a 4 chorych zmarło. FDA stwierdziła, że korzyści płynące z terapii przewyższają ryzyko i lek powinien być dostępny.

Agencja będzie kontynuowała analizę zagadnień dotyczących bezpieczeństwa telitromycyny i podejmie odpowiednie kroki, o ile będą konieczne.

Dr Steven Galson – Dyrektor Centrum Oceny Leków i Badań (Center for Drug Evaluation and Research) zalecił, aby pacjenci, którzy zaobserwują u siebie objawy lub oznaki zaburzenia funkcji wątroby powinni odstawić lek i udać się do lekarza.

Dane WHO – raporty dotyczące wzrostu poziomu enzymów wątrobowych – 20, uszkodzenie wątroby – 4.

W Polsce telitromycyna jest zarejestrowana pod nazwą Ketek.

Na podstawie: WHO Pharmaceutical Newsletter, No 4 z 2006 r.

Inhibitory konwertazy angiotensyny – ryzyko wad wrodzonych

Zgodnie z komunikatem amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, wyniki niedawno przeprowadzonego badania [1] wskazują, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w pierwszych 3 miesiącach ciąży może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych. Chociaż wyniki badań nie określają związku przyczynowo-skutkowego między wadami wrodzonymi a stosowaniem ww. leków w początkowym okresie ciąży, są one niepokojące.

Informacja o leku dla wszystkich inhibitorów ACE już teraz zawiera zalecenia, aby odstawić lek u kobiety, która zajdzie w ciążę, aby wyeliminować ryzyko ekspozycji na lek w II i III trymestrze ciąży. Wynika to z zagrożenia uszkodzeniem płodu. Waga tych ostrzeżeń jest szczególnie istotna w świetle obecnych danych.

W USA (także w Polsce) ulotka informacyjna dla inhibitorów konwertazy zawiera omawiane ostrzeżenia w specjalnej ramce.

Amerykańska FDA wydała następujące zalecenia – należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują inhibitory konwertazy angiotensyny, o możliwych zagrożeniach wynikających ze stosowania leków z tej grupy w okresie ciąży, szczególnie w II i III trymestrze. Przepisywanie tych leków kobietom w ciąży powinno być ograniczone tylko do sytuacji, kiedy potencjalne korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z leczeniem. Kobiety, które zajdą w ciążę powinny zastosować lek z innej grupy, a kobiety leczone inhibitorami konwertazy angiotensyny powinny poinformować swoich lekarzy, o tym, że są w ciąży, podejrzewają ciążę lub zamierzają zajść w ciążę.

FDA w oparciu o wyniki tego badania nie planuje dokonania zmiany kategorii dotyczącej stosowania w okresie ciąży dla inhibitorów konwertazy angiotensyny.

FDA będzie współpracować z Agencją ds. Jakości Opieki Zdrowotnej i Badań (Agency for Healthcare Quality and Research), aby zidentyfikować inne możliwe źródła danych, które umożliwiłyby ocenę poziomu ryzyka związanego ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży. Podobne zalecenia zostały wydane przez Władze Kanady (Health Canada).

[1] Cooper WO i in. Major congenital malformation after first-trimester exposure to ACE inhibitors. NEJM, 2006, 354 (23): 2443-2451

W Polsce są zarejestrowane następujące preparaty zawierające leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny:

- enalapril (Benarapril, Ednyt, Enalapril Mepha, Enap Enarenal, Enazil, Epril, Mapryl)
- chinapril (Accupro, Acurenal, AprilGen, Pulsaren, Quinapril Teva)

- *kaptopril (Captopril, Captopril Jelfa)*
- *perindopril (Coverex, Peryndopryl Anpharm, Presdopril, Prestarium, Prestarium Forte)*
- *ramipril (Meramyl, Mitrip, Piramil, Ramicor, Ramitren, Ramrex, Tritace)*

Na podstawie: WHO Pharmaceutical Newsletter, No 4 z 2006 r.