

Działanie niepożądane produktu leczniczego to:

- każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego, występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi lub zwierząt w leczeniu chorób, w celach profilaktycznych, diagnostycznych lub modyfikacji funkcji fizjologicznych.
- Definicja ta nie odnosi się do mechanizmu powstawania działania niepożądanego leku, obejmuje więc także
 - reakcje alergiczne,
 - idiosynkrazje (zwiększona wrażliwość osobnicza)
 - interakcje pomiędzy różnymi lekami lub pożywieniem

Niespodziewane niepożądane działanie produktu leczniczego to:

- Niepożądana reakcja nie wymieniona w charakterystyce produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu.
- Charakterystyka produktu leczniczego – jest to opracowanie zawierające pełną fachową informację o produkcie leczniczym, która ma znaczenie dla procesu leczenia.

Ciężkie niepożądane działanie produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu

- To takie działanie niepożądane, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje:
 - zgon pacjenta,
 - zagrożenie życia,
 - konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie,
 - trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu,
 - wadę wrodzoną
 - inne istotne reakcje nie wymienione powyżej, które w opinii lekarza stanowią zagrożenie dla pacjenta

Przykłady ciężkich niepożądanych działań leków

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Ośrodkowy układ nerwowy <ul style="list-style-type: none"> Śpiączka Depresja Zespół abstynencji Układ pokarmowy <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie okrężnicy Zapalenie wątroby Perforacja jelita Układ moczowy <ul style="list-style-type: none"> Zatrzymanie moczu Układ oddechowy <ul style="list-style-type: none"> Skurcz oskrzeli | <ul style="list-style-type: none"> Układ rozrodczy <ul style="list-style-type: none"> Bezpłodność Poronienie samoistne Układ immunologiczny <ul style="list-style-type: none"> Wstrząs anafaktyczny Zespół toczniopodobny Układ krążenia <ul style="list-style-type: none"> Arytmie Niewydolność krążenia Układ krwionośny <ul style="list-style-type: none"> Anemia aplastyczna Koagulopatie Inne <ul style="list-style-type: none"> Zaćma Upośledzenie słuchu |
|---|---|

Klasyfikacja działań niepożądanych leków

Podział kliniczny

- Niepożądane działanie leku typu A
- Niepożądane działanie leku typu B
- Niepożądane działanie leku typu C
- Niepożądane działanie leku typu D
- Niepożądane działanie leku typu E
- Niepożądane działanie leku typu F

Niepożądane działanie leku typu A („drug actions”)

- Reakcje zależne od właściwości farmakologicznych leku, od podanej dawki, możliwe do przewidzenia.
- Czynniki takie jak podeszły wiek, stan zdrowia, współtowarzyszące choroby, ciąża mogą mieć wpływ na wystąpienie objawu.
- Można je zmniejszyć lub wyeliminować przez zmniejszenie dawki.
- Część działania niepożądanego typu A wynika z wielokierunkowego działania produktu leczniczego, np.
 - Kaszel po inhibitorach konwertazy angiotensynowej
 - Zaburzenia widzenia (niebieskie barwy) po sildenafilu
 - Ból głowy po lekach rozszerzających naczynia krwionośne

Niepożądane działanie typu B („bizarre”)

- Reakcje niezależne od dawki, mechanizmu działania, niemożliwe do przewidzenia,
- Zwykle o mechanizmie immunologicznym,
- Rzadko występujące, ale ciężkie, w tym zagrażające życiu
- Reakcje alergiczne, które mogą być:
 - ostre i przenoszone przez immunoglobuliny typu IgE lub IgG (wstrząs anafilaktyczny, reakcje skórne)
 - wynikiem procesów autoimmunologicznych (układowy toczeń rumieniowaty)
 - reakcją typu Arthusa, przenoszoną przez immunoglobuliny IgG i IgM (np. choroba posurowicza)
 - wynikiem dziedzicznych skłonności czy cech np. deficyt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, nietypowy metabolizm, kumulacja toksycznych metabolitów

Niepożądane działanie typu B

- Przykłady:
 - Anemia aplastyczna po chloramfenikolu
 - Agranulocytoza po metamizolu
 - Wstrząs anafilaktyczny po penicylinie
 - Pokrzywka po ampicynie
 - Astma po aspirynie

Różnice pomiędzy typami A i B

Typ A

- Możliwe do przewidzenia
- Zwykle zależne od dawki
- Występują często
- Rzadko są powodem zgonu
- Zmniejszone nasilenie lub ustąpienie po zmniejszeniu dawki

Typ B

- Nieprzewidywalne
- Rzadko zależne od dawki
- Występują rzadko
- Związane z wyższą w stosunku do typu A częstością zgonów
- Zwykle wymagają przerwania podawania

Niepożądane działanie typu C („chronic” ”)

- Działania te są zależne od dawki oraz od odpowiednio długiego czasookresu terapii, czasami o trudnym do ustalenia związku między lekiem a wystąpieniem niepożądanego efektu.
 - dyskinezy po długotrwałym stosowaniu neuroleptyków
 - zanik przysadki i nadnerczy, czy zaburzenia gospodarki tłuszczowej (jądrogenny zespół Cushinga) po długotrwałym stosowaniu glikokortykosteroidów,
 - zespół „megacolon” (osłabienie odruchu defekacji) po długotrwałym stosowaniu środków przeczyszczających,
 - choroba zakrzepowa u kobiet zażywających doustne środki antykoncepcyjne

Niepożądane działanie typu D

(„opóźnione działanie – retarded reaction)

- Reakcje ujawniające się po długim czasie od początku leczenia, a nawet po jego zakończeniu
- Często związane z kumulacją leku w organizmie
- Często niezależne od mechanizmu działania

Przykłady:

- Choroba Creutzfelda-Jacoba u pacjentów leczonych hormonem wzrostu pochodzenia naturalnego
- Działanie teratogenne (np. fokomelia po talidomidzie)
- Rzekomobłoniaste zapalenie jelit po antybiotykoterapii
- Nowotwory narządów rodnych u kobiet, których matki w czasie ciąży leczone były stilbestrolem

Działania niepożądane typu E („end of use”)

- Objawy wynikające z odstawienia leku

Przykłady takich reakcji:

 - wystąpienie napadów padaczki po zaprzestaniu podawania fenobarbitalu lub fenytoiny,
 - zespół abstynencyjny po odstawieniu np.:
 - opiatów,
 - benzodiazepin
 będący objawem uzależnienia od leku
 - niedoczynność kory nadnerczy po gwałtownym odstawieniu prednisonu,
 - pojawienie się niedotlenienia mięśnia sercowego po nagłym odstawieniu β -adrenolityków

Działania niepożądane typu F („failure”)

- Występują często, są zależne od dawki i obejmują niespodziewaną oporność na stosowaną terapię.
- Przyczyną oporności na dany lek mogą być:
 - czynniki genetyczne (np. polimorfizm receptora dla danego leku – klozapina, salbutamol, polimorfizm glikoproteiny GP IIIa, czy polimorfizm cząsteczki COX-1 – kwas acetylosalicylowy; oporność na ASA 5 - 40% populacji,
 - genetycznie uwarunkowany wzrost aktywności enzymów metabolizujących,
 - jak i równoczesne podanie leku o charakterze induktora
 - wzrost ryzyka nieplanowanej ciąży w wyniku skojarzonego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych z lekami indukującymi metabolizm, np. z preparatami dziurawca, ryfampicyną.

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

Egzogenne:

- Właściwości fizykochemiczne leku
- Postać leku
- Dawka
- Częstość i droga podania
- Interakcje z innymi lekami lub pożywieniem, używkami
- Szkodliwe wpływy środowiska (np. narażenie na insektycydy, herbicydy – przyspieszenie metabolizmu, zatrucie CO, ołowiem – hamowanie metabolizmu)

Endogenne:

- Wiek
- Płeć
- Cięża
- Polimorfizm genetyczny
- Masa ciała
- Choroby współistniejące (powstawanie zależności lekowych)

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- Właściwości fizykochemiczne leku
 - podobieństwo struktury chemicznej całej cząsteczki lub obecność grup czynnych leku, np.
 - prymachina, nitrofurantoina, probenecid, tolbutamid ze względu na obecność grupy amidowej powodują hemolizę u osób z niedoborem glukozy-6-fosfatazy
 - obecność w cząsteczce chemicznej niektórych grup, np. sulfonamidowej, hydrazynowej, azotynowej, metylowej, może być wspólnym mianownikiem patogenetycznym podobnych objawów niepożądanych u osób wrażliwych na wpływ takich grup.
 - polarność cząsteczek leku określa szybkość jego wchłaniania, czas transportu, drogi metabolizmu i wydalania leku
 - Im większa polarność tym mniejsze wchłanianie leku z przewodu pokarmowego, wiązanie przez białka osocza i zatrzymywanie w tkankach, a jednocześnie szybsze wydalanie przez nerki i odwrotnie.

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

• Właściwości fizykochemiczne leku

- pH krwi i moczu
 - Metabolity leków przeciwhistaminowych lepiej wydalają się w moczu kwaśnym, a sulfonamidy i barbiturany z zasadowym
 - Zacytylowane metabolity sulfonamidów w środowisku kwaśnym moczu ulegają krystalizacji – uszkodzenie kanalików nerkowych
- Rodzaj diety (zmiana wchłanianości leku podanego doustnie)
 - dieta ubogobiałkowa,
 - dieta bogata w tłuszcze zwierzęce
- Wysięk fizyczny (zmiana wchłanianości leku, proporcji jego dystrybucji zależnie od przemieszczenia krwi do mięśni, zmiany hormonalne i metaboliczne)

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- Alkohol, używki, palenie tytoniu
 - alkohol w zależności od dawki jest inhibitorem lub induktorem enzymatycznym
 - nikotyna jest induktorem
- Nadużywanie leków
 - Zbyteczne stosowanie leków
 - Podawanie zbyt dużych dawek lub zbyt długotrwałe bez właściwego rozpoznania choroby
- Polipragmazja (terapia wielolekowa) – bardzo często zjawisko niekontrolowane; samoleczenie bez wiedzy lekarza lub leczenie u wielu lekarzy specjalistów
 - Niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych wskutek wzajemnego oddziaływania leków (interakcja leków)

Działania niepożądane – zależność od dawki

„Wszystko jest trucizną, liczy się tylko doza”
Paracelsus (1493-1541)

- Większość działań niepożądanych wynikających z mechanizmu działania leku zależna jest od dawki i można je złagodzić przy jej zmniejszeniu.
- Jeżeli objawy ustępują po odstawieniu leku, to można przypuszczać, że istnieje związek przyczynowy między lekiem a reakcją.

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

Wiek – szczególnie wnikliwego nadzoru wymagają dzieci i osoby starsze

• Dzieci:

- Duża przepuszczalność śluzówki przewodu pokarmowego, szybsze i pełniejsze wchłanianie leków po podaniu doustnym
- Śluzówka jest bardziej delikatna i wrażliwa na drażniące działanie leków – „zespół złego wchłaniania”
- Większa przepuszczalność bariery krew/mózg
- Odmienna dystrybucja leków (większa zawartość wody)
- U niemowląt możliwość wypierania przez leki bilirubiny z połączeń białkowych → ryzyko toksycznego uszkodzenia mózgu
- Niedojrzałość systemów enzymatycznych, zwłaszcza mikrosomalnych - → syndrom „szarego dziecka”
- sprzężenie z kwasem glukuronowym bardzo powolne - glukurylotransferaza (chloramfenikol)
- Krwinki czerwone małych dzieci dużo łatwiej ulegają hydrolizie

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- Pacjenci w podeszłym wieku – proces wchłaniania jelitowego upośledzony, mniejsza sprawność procesów metabolicznych, upośledzenie funkcji nerek, układu krążenia
- Masa ciała
 - Dawki leków obliczane są dla człowieka o masie ciała 70 kg; dla ludzi bardzo niskich i szczupłych (<40 kg) lub bardzo wysokich i otyłych (>100 kg), należy się liczyć z dużymi niekiedy różnicami w działaniu leków

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

• Kobiety w ciąży

- zmiana czynności wielu układów i narządów (układ krążenia, wątroba, nerki, gruczoły dokrewne, zaparcia)
- w ustroju ciężarnych tworzy się dodatkowy kompartment (płód) o właściwościach kompartmentu wolnowymennego
 - bezpośrednio przed porodem czas półtrwania nitrofurantoiny przedłuża się ponad 3-krotnie a gentamycyny – 2-krotnie

• Płeć

- większa wrażliwość kobiet na działanie leków;
- u mężczyzn prawdopodobnie większa aktywność enzymów mikrosomalnych w wątrobie pod wpływem testosteronu

Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Poznanie sekwencji wielu genów człowieka wykazało, że zmienność działania leków zależy od:
 - genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymów metabolizujących leki
 - polimorfizmu genów kodujących białka biorące udział w mechanizmie działania leków (receptory, kanały jonowe, enzymy)
 - ekspresji genów kodujących transportery dla leków (m.in. gen kodujący glikoproteinę P)

Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Genetycznie uwarunkowana aktywność enzymów metabolizujących leki
- genetyczne mutacje izoenzymów cytochromu P- 450 katalizujących reakcje utleniania
 - CYP2D6
 - CYP2D9
 - CYP2C19

(zamiana par zasad – CYP2D6*4, CYP2D6*10, wypadnięcie jednej zasady – CYP2D6*3, wypadnięcie całego genu – CYP2D6*5); brak funkcjonalnego białka lub obniżenie jego stabilności
- powielenie genu (CYP2D6*2) – wzrost aktywności białka enzymu
- genetyczne mutacje enzymu katalizującego reakcję N-acetylacji (N-acetylo-transferaza 2 - NAT2), np. izoniazidu

Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Polimorfizm genów kodujących metylotransferazę tiopurynową (TPMT) oraz dehydrogenazę dihydropirydynową (DPD)
- Mutacje w genie odpowiedzialnym za syntezę receptora dopaminowego D₂ (oporność na klozapinę)
- Upośledzona aktywność enzymów powoduje nagromadzenie się wielu leków, sprzyjając tym samym wystąpieniu działań niepożądanych

Czynniki dziedziczne mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Ma to szczególne znaczenie dla leków toksycznych, których działania niepożądane mogą być groźne dla życia pacjenta (np. azatiopryna, merkaptopuryna, 5-fluorouracyl)
- Przejście od tradycyjnego podejścia farmakoterapii („one drug fits all”) do nowoczesnej terapii zindywidualizowanej – terapii XXI wieku ???
- Farmakogenetyka – badania dziedzicznej zmienności odpowiedzi na lek (dziedziczne uwarunkowania)
- Farmakogenomika – „nowatorskie podejście do farmakoterapii i medycyny jako całości”

Czynniki predysponujące do wystąpienia działań niepożądanych

- **Choroby współistniejące**
 - procesy zapalne toczące się w ścianie jelit zwiększają przepuszczalność błon biologicznych
 - choroby wątroby z uszkodzeniem mięśnia wątroby
 - choroby nerek
 - choroby układu krążenia
 - choroby metaboliczne

Niepożądane działania leków w okresie rozwoju embrionalnego i płodowego

- Zażywanie leków w czasie ciąży pociąga za sobą możliwość uszkodzenia płodu; tożyska jest przepuszczalne dla większości leków
- Uszkodzenie płodu może nastąpić w okresie:
 - Blastogenezy (pomiędzy zapłodnieniem a 18. dniem ciąży)
 - Embriogenezy (18 dnia – 8 tygodnia)
 - Fetogenezy (8 tygodnia – porodu)

Niepożądane działania leków w okresie rozwoju embrionalnego i płodowego

- **Blastopatie** (o okresie blastogenezy)
 - Ciężkie uszkodzenia powodują śmierć zarodka
 - Mniej poważne uszkodzenia mogą ulec całkowitemu samowyleczeniu
 - Symetryczne i asymetryczne podwójne wady rozwojowe; niecałkowite rozłączenie się pierwszych komórek zygoty (symetryczne – oba organy są identyczne – bliźnięta syjamskie, asymetryczne – określona część u jednego zarodka rozwija się prawidłowo, a u drugiego jedynie szczątkowo)

Niepożądane działania leków w okresie rozwoju embrionalnego i płodowego

- **Embriopatie** (największe niebezpieczeństwo pomiędzy 4. a 8. tygodniem ciąży)
 - Pojedyncze wady rozwojowe (np. rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowa, przepuklina oponowo-rdzeniowa, wady serca i naczyń; czynniki genetyczne, uszkodzenia przez wirusy – wirus opryszczki, promienie jonizujące, leki przeciwpadaczkowe, związki chemiczne, niedobór kwasu foliowego)
- **Fetopatie** (zaburzenia rozwoju płodu)
 - Uszkodzenia przez zakażenie np. przez krętki, toksoplazmozę, pierwotniaki i bakterie – zaburzenia wydzielania wewnętrznego, np. brak hormonu tarczycy, niezgodności czynnika Rh, wodogłowie, odkładanie się soli wapnia w mózgu, ślepota jako wyraz przebytego zapalenia mózgu, wykwity skórne, zapalenia chrząstek i kości, uszkodzenia zębów, ucha środkowego i inne.

Działanie teratogenne

- Uszkodzające płód i wywołujące wady rozwojowe
- Do leków o niewątpliwym działaniu teratogennym u człowieka należą:
 - Cytostatyki
 - Leki przeciwpadaczkowe
 - Retinoidy (duże dawki)
 - Alkohol (największa liczba embriopatii)
 - Wycofany talidomid
- Celem zmniejszenia ryzyka teratogenezy i powstania wad rozwojowych należy:
 - ograniczyć stosowanie leków do przypadków poważnych
 - unikać leków niedawno wprowadzonych na rynek

Klasyfikacja leków ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód

- **Kategoria A** – badania na zwierzętach oraz w odpowiednio liczonych i kontrolowanych obserwacjach u ludzi leki nie wykazały działania szkodliwego na płód; lek bezpieczny
- **Kategoria B** – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży zarówno w I trymestrze, jak i w późniejszych trymestrach. Lek może być stosowany jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.
- **Kategoria C** - badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne oraz teratogenne, lecz brak jest badań kontrolnych u kobiet w ciąży. Lek może być stosowany gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Klasyfikacja leków ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód

- **Kategoria D** – istnieje ewidentne ryzyko uszkodzenia płodu, lecz korzyści wynikające ze stosowania tego leku u kobiet w ciąży mogą usprawiedliwić podanie leku; stany zagrażające życiu, poważne choroby w których inne bezpieczniejsze leki nie są skuteczne
- Lek podaje się jedynie wówczas gdy korzyść wynikająca z jego zastosowania usprawiedliwia ryzyko względem płodu.
- **Kategoria X** – badania na zwierzętach lub u ludzi wykazały szkodliwe działanie leku na płód i ryzyko jego stosowania u kobiet w ciąży przeważa wszelkie możliwe korzyści
 - Lek jest również przeciwwskazany dla kobiet w wieku reprodukcyjnym, które mogą zajść w ciążę
 - Ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści wynikające z jego stosowania.
 - Istotnie większe ryzyko powstawania wad płodu. Nie należy stosować w okresie ciąży.

Leki które można stosować w czasie ciąży

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● β_1-adrenolityki (wybrane) ● Leki zobojętniające (Antacida) ● Antybiotyki (stosunkowo bezpieczne) <ul style="list-style-type: none"> ● Penicyliny ● Cefalosporyny ● Makrolidy ● Linkozamidy ● Fosfomicyna ● Preparaty żelaza | <ul style="list-style-type: none"> ● Preparaty zawierające enzymy ● Hormony (insulina, hormony tarczycy) ● Środki przeczyszczające (laktuloza, środki pęczniące) ● Metyldopa ● Paracetamol ● Środki cieniujące zawierające bar ● Sukralfat ● Leki β_2-adrenomimetyki ● Zespół witamin B |
|--|---|

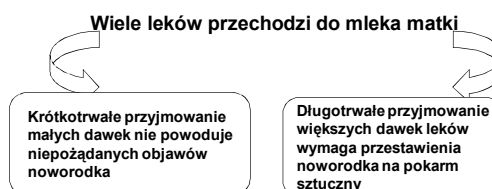
Niektóre grupy leków przeciwwskazane w ciąży (działanie teratogenne lub toksyczne na płód)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Leki immunosupresyjne ● Związki jodu ● Leki przeczyszczające ● Leki obniżające stężenie lipidów ● Molsidomina ● Alkaloidy sporyszu ● Prostaglandyny ● Leki przeciwzapalne ● Środki cieniujące zawierające jod ● Anaboliki | <ul style="list-style-type: none"> ● Retinoidy (duże dawki) ● Witamina A i D (w dużych dawkach) ● Leki przeciwtrzęsawcowe ● Leki działające na o.u.n. (alkohol, analgetyki, opiaty, barbiturany, anksjolityki) ● Cytostatyki ● Inhibitory ACE i sartany ● Leki przeciwpadaczkowe ● Doustne leki p/cukrzycowe |
|--|---|

Inne niepożądane działania leków w ciąży

- Porażenie oddychania i objawy abstynencji (narkotyczne leki przeciwbólowe)
- Uszkodzenia słuchu przez antybiotyki aminoglikozydowe
- Anomalie rozwoju zębów i uszkodzenia kości przez tetracykliny
- Niedoczynność tarczycy na skutek stosowania tyreostatyków
- Maskulinizacja płodów żeńskich przez androgeny i gestageny o działaniu androgenicznym
- Feminizacja płodów męskich przez gestageny ze składową o działaniu antyandrogenicznym

Niepożądane działania leków w czasie karmienia



Leki, których nie należy stosować w czasie karmienia piersią

- Azolowe leki przeciwgrzybicze (systemowe)
- Chloramfenikol
- Klindamycyna
- Inhibitory gyrazy
- Izoniazyd
- Rifampicyna
- Sulfonamidy/Trimetoprim
- Metronidazol
- Leki przeciwrtarczycowe
- Leki działające na o.u.n. (amantadyna, opiaty, teofilina, barbiturany, benzodiazepiny, sole litu, neuroleptyki)
- Tetracykliny
- Inhibitory ACE
- Anaboliki
- Leki przeciwpadaczkowe
- Leki przeciwhistaminowe H₂
- Doustne leki przeciwkrzepliwe
- Atropina
- Leki moczopędne (spironolakton)
- Inhibitory HMG-CoA reduktazy
- Hormony (estrogeny, gestageny, androgeny, antyandrogeny, glikokortykosteroidy)
- Leki cytostaticzne
- Leki immunosupresyjne
- Leki przeczyszczające

Monitorowanie działań niepożądanych

- Celem monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych jest wychwycenie dotychczas nieznanymi zagrożeń związanych ze stosowaniem danego leku.

Monitorowanie działań niepożądanych

Pozwala na :

- określenie czynników ryzyka,
- przewidzenia dla jakich grup pacjentów spodziewane korzyści płynące ze stosowania danego leku przeważają nad możliwymi do przewidzenia zagrożeniami,
- określenie przeciwwskazań i zalecanych środków ostrożności.
- Wykrycie niektórych działań niepożądanych prowadzi do ograniczenia jego stosowania, a w skrajnych przypadkach do wycofania produktu z lecznictwa.

Monitorowanie działań niepożądanych

- Akty prawne:
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126 z dn. 31.10.2001 r. oraz Prawo Farmaceutyczne 13 maj 2013 r.)
- Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. Nr 21 z dn. 13.03.2002 r.)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. U. Nr 43 z 19.03.2003 r.)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych

Monitorowanie działań niepożądanych

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2002 r. w sprawie wzoru wniosków o przedłużeniu lub skróceniu okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w tym produktu weterynaryjnego
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2002 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego
- ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) NR 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady

Zgłaszanie niepożądanych działań leków

- Zgodnie z obowiązującym prawem w systemie zbierania danych o powikłaniach polekowych powinny uczestniczyć osoby wykonujące zawody medyczne:
 - lekarze medycyny
 - lekarze stomatologii
 - lekarze weterynarii
 - farmaceuci
 - pielęgniarki i położne
 - oraz pacjenci (wytyczne UE); od lipca 2012 prawo zgłaszania działań niepożądanych powinien mieć również pacjent

Monitorowanie działań niepożądanych

Art. 45 a Ustawy o zawodzie lekarza

- Lekarz zobowiązany jest zgłosić podmiotowi odpowiedzialnemu za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek, a w przypadku trudności z ustaleniem podmiotu odpowiedzialnego – Prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, niepożądane działanie produktu leczniczego.

Monitorowanie działań niepożądanych

Produkty lecznicze na które należy zwrócić szczególną uwagę:

- Produkty lecznicze zawierające nową substancję czynną, dopuszczoną do obrotu nie dłużej niż 5 lat
- Produkty lecznicze złożone zawierające nowe połączenie znanych substancji czynnych
- Produkty lecznicze, zawierające znaną substancję czynną ale podawane nową drogą
- Produkty lecznicze, które zyskały nowe wskazanie
- Produkty lecznicze pochodzenia roślinnego (część preparatów ziołowych traktowana jest jako żywność lub zalecana do stosowania nie przez lekarzy)

Monitorowanie działań niepożądanych

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Bakteriobójczych
 - Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji, ul. Żąbkowska 41, 03-736 WARSZAWA, www.urpl.gov.pl
 - Wydział Produktów Leczniczych Weterynaryjnych
 - Wydział Wyrobów Medycznych
- Sprawowanie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i jego monitorowaniem oraz prowadzeniem Centralnej Ewidencji zgłaszanych niepożądanych działań produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu należy do zakresu działania Prezesa Urzędu Rejestracji.

Ośrodki zbierające dane o powikłaniach polekowych

- Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych w Poznaniu, Zakład Farmakologii Klinicznej, Instytut Kardiologii AM, ul. Diuga ½, 61-848 POZNAŃ, tel. (061) 853-31-61
- Regionalny Ośrodek w Łodzi: Ośrodek Miejskiej Informacji o Lekach przy Zespole Opieki Zdrowotnej dla Szkół Wyższych PALMA, ul. Rewolucji 1905 r., 37/39, 90-214 Łódź
- Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Krakowie, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii CM UJ, ul. Śniadeckich 10, Kraków, tel. 012-428-47-40
- Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej UM im. Piastów Śląskich, ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław, tel. 071-328-61-70

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych - zadania

- Zbieranie raportów o niepożądanych działaniach leków
- Ocena przyczynowo-skutkowa
- Informacja o leku
- Wydawanie „Biuletynu Leków”
- Wysyłanie raportów o NDL do WHO i EMEA – centralna baza danych Eudravigilance; główne źródło informacji
- Prowadzenie baz danych
- Ocena raportów okresowych
- Ocena zmian typu II
- Współdziałanie w przygotowaniu komunikatów do lekarzy
- Współpraca ze środowiskiem medycznym, prowadzenie szkoleń

Zgłaszanie niepożądanych działań leków

- WZORY FORMULARZY (żółta karta” lub międzynarodowa karta CIMOS (w wersji polskiej lub angielskiej) do zgłaszania opisów przypadków powikłań farmakoterapii stanowią załącznik do Rozporządzenia.
- Formularze są dostępne na stronach <http://www.urpl.gov.pl>
- Wszystkie doniesienia traktowane są jako poufne, dane pacjenta i osoby raportujące nie są nikomu udostępniane

Podstawowe dane, które powinny znaleźć się w każdym raporcie

1. Dane o produkcie leczniczym – nazwa leku podejrzanego o NDŁ, droga podania, nazwy i dane o innych jednocześnie stosowanych lekach, wskazania do podania poszczególnych preparatów
2. Dane o reakcji niepożądaney – należy opisać reakcję, uwzględniając – o ile to możliwe – diagnozę i zaznaczyć jak ocenia się reakcję i jaki jest jej wynik – ustąpienie, trwanie, leczenie, trwałe następstwa, zgon
3. Dane pacjenta – należy podać płeć, wiek, masę ciała, inicjały imienia i nazwiska
4. Dane osoby zgłaszającej – dane te muszą być wypełnione w każdym przypadku, z uwzględnieniem imienia, nazwiska i pełnego adresu, telefonu czy faksu.

Podstawowe dane, które powinny znaleźć się w każdym raporcie

5. Inne leki – przydatne mogą być informacje o innych lekach stosowanych w ciągu kilku miesięcy poprzedzających wystąpienie NDŁ
6. Dodatkowe dane – jeżeli dostępne są takie informacje należy podać czy lek, który wywołał reakcję był stosowany w przeszłości, czy chory jest na coś uczulony, czy podejrzewa się interakcje lekowe

W przypadku stwierdzenia wad u noworodka należy podać wszystkie leki stosowane w czasie ciąży, w którym trymestrze ciąży były podawane, datę ostatniej menstruacji.

Jakie reakcje niepożądane zgłaszać ?

- Należy zgłaszać NDŁ po lekach zarejestrowanych w Polsce:
- Wszystkie ciężkie NDŁ, jakie wystąpiły na terenie całej Polski w ciągu 15 dni kalendarzowych od daty powzięcia informacji o ich wystąpieniu
- Wszystkie ciężkie i jednocześnie niespodziewane reakcje, które wystąpiły poza terenem naszego kraju w ciągu 15 dni kalendarzowych od daty powzięcia informacji o ich wystąpieniu
- Wszystkie pozostałe działania niepożądane włączone do okresowego raportu o bezpieczeństwie

Jak się dalej postępuje z raportem ?

- Raport w Wydziale Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji jest sprawdzany pod względem formalnym i merytorycznym.
- Dokonywana jest ocena związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją.
- W przypadku stwierdzenia, że zgłoszony przypadek jest NDŁ, jego opis wprowadzany jest do bazy danych Wydziału oraz przesyłany do centralnej bazy danych w Uppsali.
- Jeżeli interpretacja przypadku budzi wątpliwości (brak pełnych danych potrzebnych do oceny) – pracownicy Wydziału zwracają się bezpośrednio do osoby raportującej z prośbą o uzupełnienie danych.

Monitorowanie działań niepożądanych

Wykrycie niektórych działań niepożądanych prowadzi do ograniczenia jego stosowania, a w skrajnych przypadkach do wycofania produktu z lecznictwa.

Przykłady NDŁ wykrytych dzięki raportom dotyczącym powikłań polekowych

- Wigabatryna (lek przeciwpadaczkowy) – ograniczenie pola widzenia u chorych przyjmujących lek od dwóch, trzech lat, w informacji o leku zalecono zmniejszenie dawek, ograniczono wskazania, zamieszczono dodatkowe ostrzeżenia i zalecenia
- Kava-kava (preparat roślinny stosowany w stanach napięcia i zmęczenia) – uszkodzenia wątroby, w Polsce preparaty zawierające kava-kava lub kawainę wycofano
- Cizaprid – może powodować zaburzenia rytmu poprzez wydłużenie odstępu QT w obrazie EKG, ograniczono wskazania, zamieszczono ostrzeżenie w „Gazecie Lekarskiej”

Przykłady NDŁ wykrytych dzięki raportom dotyczącym powikłań polekowych

- **KETEK (Telitromycyna)** – zaostrzenie miastonii, zaburzeń widzenia, utrata przytomności, ciężkie zaburzenia wątroby; ograniczono wskazania do szczepów opornych na beta-laktamy i (lub) makrolidy
- **Wyciągi z *Cimicifugae racemosae rhizoma*** (korzenia pluskwicy groniastej) – możliwe działanie hepatotoksyczne
 - Objawy sugerujące uszkodzenie wątroby: uczucie zmęczenia, utrata apetytu, zaczerwienienie skóry, błon śluzowych, ciężkie bóle w górnej części brzucha z nudnościami i wymiotami lub ciemna barwa moczu

Przykłady NDŁ wykrytych dzięki raportom dotyczącym powikłań polekowych

- **PROTELOS (ranelinian strontu)** – zespół nadwrażliwości (DRESS), po 3-6 tyg. stosowania (16 przypadków, w tym 2 śmiertelne); reakcje skórne, gorączka, eozynofilia, adenopatia, zapalenie wątroby, nefropatia śródmiąższowa, śródmiąższowa choroba płuc.
- **TRIMETAZYDYNA MR (Preductal, Trimpol, Setal, Viscotazin, Cyto-Protectin)** – 2012 r. ograniczono wskazania do stosowania tylko u dorosłych w terapii skojarzonej w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ze względu na objawy parkinsonizmu

Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **DURACT** – lek przeciwbólowy, zwiększa uszkodzenie wątroby, 1998 r.
- **ISOLIPAN (Deksfluramina), Fenfluramina** – leki przeciw otyłości wywołują zaburzenia w funkcjonowaniu zastawek serca, 1997 r.
- **SIBUTRAMINA (Meridia)** – inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny, dobutaminy i serotoniny ze szczeliny synaptycznej – lek przeciw otyłości

Badanie SCOUT → wpływ redukcji masy ciała po stosowaniu sibutraminy na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową



↑ **RYZYKA WYSTĄPIENIA CIĘŻKICH INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH O 16% (UDARY MÓZGU I ZAWAŁY M. SERCOWEGO) BEZ SKUTKU ŚMIERTELNEGO**

EUROPEJSKA AGENCJA LEKÓW (EMA) ZALECA ZAWIESZENIE POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU SIBUTRAMINY



Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **RAXAR** – antybiotyk, prowadzi do śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, 1999 r.
- **LOTRONEX** – lek przeciwko syndromowi nadwrażliwego pęcherza, zwiększa ryzyko uszkodzenia narządów wewnętrznych, 2000 r.
- **ACOMPLIA (Rymonabant)**
 - lek przeciw otyłości zwiększa częstość depresji (10%) i myśli samobójczych (1%) – wycofany przez EMA w listopadzie 2008

Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **LIPOBAY (Ceriwastatyna)** – lek przeciwcholesterolowy z grupy statyn, powoduje uszkodzenie mięśni, czasami śmiertelne, zwłaszcza jeśli lek wejdzie w interakcje z innym preparatem z grupy fibratów (gemfibrozil), 2001 r.
- **VIOXX (Rofekoksyb)** – lek przeciwzapalny stosowany w chorobach reumatycznych, powoduje powikłania układu krwionośnego, zwiększa prawdopodobieństwo zawału serca, 2004 r.

Leki oryginalne wycofane z obrotu

- **TROGLITAZON - Tiazolidynediony (Glitazony) - wprowadzony w 1997 po 3 latach wycofany ze względu na piorunującą niewydolność wątroby.**
- **Pioglitazon, rosiglitazon** – agoniści receptorów PPAR-gamma
 - U kobiet z cukrzycą typu 2 podwyższone ryzyko złamań kostnych
- **AVANDIA (Rosiglitazon)**
 - możliwość zaostrzenia niewydolności serca, wzrost ryzyka zawału i zgonu z przyczyn naczyniowo-sercowych (FDA, 2007)
 - możliwość indukowania osteoporozy u kobiet po menopauzie

Leki oryginalne zawieszono lub wycofano z obrotu

- **PREXIGE (Lumirakoksyb)** – wycofany w Australii z powodu uszkodzenia wątroby, sierpień 2007 r., w UE ograniczono wskazania do leczenia zapalenia kości i stawu biodrowego oraz kolanowego
- **KETOKONAZOL – doustne podanie może uszkadzać wątrobę**
 - Z tego powodu Europejska Agencja Leków (EMA) zaleciła zawieszenie w całej Unii Europejskiej wydawanie pozwoleń na dopuszczanie do obrotu preparatów doustnych.

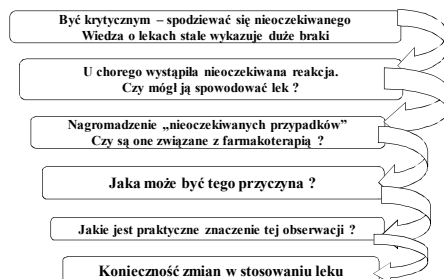
Leki oryginalne zawieszono lub wycofano z obrotu

- **CELEBREX (Celekoksyb) – zwiększa prawdopodobieństwo zawału serca, wycofanie ?**
- **DIKLOFENAK** – należy wycofać z rynku, ponieważ zwiększa ryzyko zawału serca i udaru mózgu – alarmują specjaliści z Wielkiej Brytanii i Kanady na łamach „PLOS Medicine”.
 - U chorych zażywających diklofenak zawały serca i udary mózgu zdarzają się o 40-60 proc. częściej niż u tych, którzy go nie stosują. Pod tym względem stwarza on takie samo, a nawet większe ryzyko niż rofekoksyb, który wycofywano z rynku w 2004 r.

Częstość i czynniki hospitalizacji spowodowanych możliwymi do uniknięcia powikłaniami farmakoterapii

- Wyniki badania holenderskich autorów: Anne J. Leentertse i wsp. opublikowane w Archives of Internal Medicine 2008, 168, 1890
- Przeanalizowano wszystkie nieplanowane przyjęcia w 21 ośrodkach leczniczych w ciągu 40 dni
- Z 13 000 nieplanowanych hospitalizacji – 714 (5,6%) miało związek z farmakoterapią
 - Nieomal połowie (n = 332) tych hospitalizacji można było zapobiec
 - Czynniki ryzyka:
 - Ograniczenie zdolności poznawczych (iloraz szans, 11.9)
 - Występowanie co najmniej 4 chorób u tego samego pacjenta (8.1%)
 - Niesamodzielność życiowa (3.0%)
 - Upośledzenie czynności nerek (2.6%)
 - Niestosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia (2.3%)
 - Polipragmazja (2.7%)

Etapy w przeciwdziałaniu powikłaniom polekowym



Dziękuję za uwagę