

Piotr Niwiński

## Leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne zarejestrowane u dzieci i młodzieży. Trudności prawne i etyczne związane z zakresem rejestracji leków

Antidepressants and antipsychotics authorised for use in children and adolescents.  
Legal and ethical challenges associated with the range of drug authorisation

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Niwiński, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel.: +48 22 458 26 31, e-mail: klinikadim@ipin.edu.pl

### Streszczenie

**Wstęp:** Wykonując swój zawód, lekarz jest zobowiązany do przestrzegania nie tylko zasad sztuki lekarskiej, lecz także przepisów prawa. Regulacje prawne dotyczą m.in. zgody na leczenie i zasad rejestracji leków. Leki są zarejestrowane w ściśle określonych wskazaniach, dla konkretnych grup pacjentów. Zastosowanie leku poza rejestracją może zostać zinterpretowane jako przeprowadzenie eksperymentu medycznego. Podstawą stosowania leków są zalecenia towarzyszów naukowych. W psychiatrii dzieci i młodzieży wiele leków nie ma rejestracji do stosowania u osób poniżej 18. roku życia, w związku z czym lekarz po udzieleniu odpowiednich informacji musi uzyskać pisemną zgodę na leczenie od rodzica lub opiekuna prawnego. **Cel:** Celem pracy był przegląd leków stosowanych w terapii zaburzeń depresyjnych i psychotycznych w populacji dzieci i młodzieży pod kątem wieku pacjentów zgodnego ze wskazaniami rejestracyjnymi. **Metoda:** Bazując na Indeksie Leków Medycyny Praktycznej, przeanalizowano charakterystyki produktów leczniczych. **Wyniki:** Spośród 226 leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych zarejestrowanych w Polsce 149 jest niewskazanych lub przeciwwskazanych do podawania pacjentom poniżej 18. roku życia. Kolejnych 29 leków zostało zarejestrowanych u dzieci, ale we wskazaniach innych niż leczenie zaburzeń depresyjnych i psychotycznych. Ponadto różne postacie leków lub postacie wytwarzane przez różne firmy farmaceutyczne mogą mieć odmienną rejestrację. **Wnioski:** Brak rejestracji leków stosowanych w psychiatrii dzieci i młodzieży stanowi zagrożenie prawne i finansowe dla lekarza, a także może powodować nieufność rodzica.

**Słowa kluczowe:** psychiatria dzieci i młodzieży, rejestracja, refundacja, indeks leków

### Abstract

**Introduction:** When practicing the profession of a physician, not only medical principles, but also legal regulations must be followed. The legal regulations are associated, for instance, with consent to treatment and drug authorisation principles. Drugs are authorised for strictly specified indications in given groups of patients. Off-label use may be interpreted as performing a medical experiment. The guidelines for drug usage are formulated by academic societies. In child and adolescent psychiatry, numerous drugs are unauthorised for use in patients under the age of 18 years, which means that a doctor, after collecting appropriate information, must obtain a written consent to treatment from a parent or legal guardian. **Aim:** The aim of the study was to review drugs used for depression and psychotic disorders in children and adolescents in terms of patient age specified in the registered indications. **Method:** Based on the Physician's Desk Reference, summaries of product characteristics were analysed. **Results:** Of 226 antipsychotics and antidepressants authorised for use in Poland, 149 are not indicated or are contraindicated in patients younger than 18 years of age. Twenty-nine drugs are authorised for use in children but for different indications than depression and psychotic disorders. Moreover, various drug formulations or formulations manufactured by different pharmaceutical companies can be registered differently. **Conclusions:** No authorisation of psychiatric drugs for use in children and adolescents is a legal and financial threat to doctors and might evoke parents' distrust.

**Keywords:** child and adolescent psychiatry, authorisation, reimbursement, physician's desk reference

Celem rozważań jest analiza problemów prawnych i etycznych związanych z nieścisłościami w rejestracji leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii dzieci i młodzieży.

Według ustawy Prawo farmaceutyczne **produktem leczniczym** nazywamy „substancję lub mieszaninę substancji przedstawianą jako posiadającą właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi (lub zwierząt) lub podawaną w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne” (Prawo farmaceutyczne. Dz.U. z 2001 r. nr 126, poz. 1381). Produkty lecznicze mogą być sprzedawane i stosowane tylko wtedy, gdy Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) wyda decyzję o dopuszczeniu ich do obrotu. Przed wydaniem takiej decyzji URPL sprawdza, czy dany produkt leczniczy cechuje się odpowiednią jakością, czy jest bezpieczny i skuteczny. Ocena bazuje na wniosku złożonym przez podmiot odpowiedzialny i na załączonej dokumentacji. Jeśli lek spełnia wszystkie obowiązujące standardy, otrzymuje **pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** oraz zostaje zarejestrowany, czyli wpisany do rejestru dostępnego w serwisie URPL ([www.mz.gov.pl](http://www.mz.gov.pl)). Produkty lecznicze dopuszczone do obrotu mogą mieć przyznaną refundację lub być jej pozbawione. **Leki refundowane** to takie, których koszty zakupu w całości albo w części pokrywa Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Kwota, jaką musi zapłacić chory, zależy od wyjściowej ceny leku, limitu finansowania przez NFZ, poziomu odpłatności i dodatkowych uprawnień pacjenta. Refundacji mogą podlegać produkty lecznicze dostępne na receptę, niektóre leki recepturowe, wybrane leki sprowadzane w ramach importu docelowego oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane z zagranicy, np. preparaty do początkowego żywienia niemowląt (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Ministerstwo Zdrowia prowadzi wykaz leków refundowanych.

Najważniejsze informacje o leku można znaleźć w **charakterystyce produktu leczniczego (ChPL)**. Jest to dokument wymagany do rejestracji leku, zawierający m.in. wskazania do stosowania oraz informacje o dawkach i sposobie podawania dorosłym i dzieciom (Prawo farmaceutyczne. Dz.U. z 2001 r. nr 126, poz. 1381).

Choć charakterystyka danego leku zostaje opracowana na potrzeby procesu legislacyjnego umożliwiającego dopuszczenie go do obrotu, służy również jako zbiór wskazań do stosowania w praktyce klinicznej (Tymiński, Stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego). Problem polega na tym, że po opracowaniu ChPL dla danego leku w celach rejestracyjnych nie ma prawnego obowiązku, aby regularnie uaktualniać te informacje zgodnie z nowymi wynikami badań. Tymczasem stały

rozwój nauki wymusza modyfikowanie zaleceń, co pozostaje w niezgodzie z pierwotną treścią ChPL i może powodować rozbieżności między pierwotnym zapisem a rzeczywistymi potrzebami stosowania leku. Te różnice mogą stać się źródłem problemów prawnych i etycznych.

Zastosowanie leku **poza rejestracją (off-label)** następuje wtedy, gdy nie jest on stosowany zgodnie z warunkami określonymi w dołączonej do opakowania informacji o produkcie lub w informacji dla pacjenta (Kapko, 2008). Możemy mówić o zastosowaniu *off-label* w wąskim ujęciu, kiedy lek jest stosowany z innych wskazań niż przedstawione w ChPL, oraz w ujęciu szerszym, kiedy jego zastosowanie nie jest w pełni zgodne z ChPL. Do grupy drugiej zalicza się podawanie leku odmienną niż zalecana drogą, stosowanie leku mimo przeciwwskazań, aplikację leku w populacji pacjentów, dla której nie był on wyjściowo przeznaczony, podawanie leku w innej dawce lub według innego schematu niż zapisany w CHPL czy też stosowanie go niezgodnie z zaleceniami wiekowymi (Niedzwiecka, Off-label, czyli poza-rejestracyjne stosowanie leku).

Jednym z najważniejszych problemów prawnych i etycznych w psychiatrii dzieci i młodzieży jest brak spójności między wytycznymi polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych oraz konsultanta krajowego a zakresem rejestracji leków w danych grupach wiekowych. Taka sytuacja wymusza na lekarzach stosowanie leków *off-label*, co może budzić wątpliwości prawne i etyczne, a także niepokój rodziców. Jakkolwiek system prawny przewiduje daleko posuniętą odpowiedzialność producenta leku za szkodliwe skutki jego zastosowania, odpowiedzialność ta zostaje zniesiona, jeżeli lek zastosowano niezgodnie z ChPL. Wówczas odpowiedzialność za ewentualną szkodę ponosi lekarz, nawet jeśli zapis o stosowaniu danego leku znajduje się w wytycznych organów urzędowych (Pstrągowski, Wskazania pozarejestracyjne a uprawnienia dodatkowe pacjentów; Stosowanie leków poza ChPL). Tak więc obecna sytuacja prawna **przenosi całą odpowiedzialność prawną na lekarza**, nie uwzględniając przepisów ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry, nakazujących wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej i zasadami etyki zawodowej, za pomocą dostępnych metod i środków profilaktyki, rozpoznawania i leczenia chorób oraz z należytą starannością (Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Tekst jedn.: Dz.U. z 2011 r. nr 277 poz. 1634 z późniejszymi zmianami). Zaznacza się zatem konflikt między uwarunkowaniami prawnymi a etyką lekarską, wymagający szerokiej dyskusji i racjonalnych rozwiązań. Niemniej jednak pojawia się też interpretacja, zgodnie z którą zastosowanie produktu leczniczego bez rejestracji u dzieci w celu ratowania ich zdrowia i życia należy uznać za właściwe postępowanie (Koenner, Użycie leku OFF-LABEL).

Kolejną trudnością, jaką napotyka psychiatra dzieci i młodzieży w codziennej praktyce klinicznej, jest interpretacja prawna zasad leczenia *off-label*. Przy stwierdzeniu, że nie istniały okoliczności uzasadniające zastosowanie leku poza

Leki przeciwpsychotyczne: 110		
Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia schizofrenii	Liczba dostępnych leków	Nazwa międzynarodowa
Od 1. roku życia	Fenactil	Chloropromazyna
Od 3. roku życia	Haloperidol UNIA • Haloperidol WZF • Haloperidol WZF 0,2%	Haloperidol
Od 6. roku życia	Tiaprid PMCS	Tiapryd
Od 12. roku życia	Tisercin	Lewomepromazyna
	Lithium carbonicum GSK	Węglan litu
Od 14. roku życia	Sulpiryd Teva	Sulpiryd
	ApoSuprid	Amisulprid
Od 15. roku życia	ABILIFY • Apra • Apra-swift • Aribit • Aribit ODT • Aricogan • Aripilek • Aripiprazole +pharma • Aripiprazole Accord • Aripiprazole Zentiva • ARIPSAN • Aripiprazole Sandoz • Aripiprazole STADA • Aripiprazole SymPhar • Lemilvo • Preheftari • Asduter • Explemed • Explemed Rapid • Arypiprazol Glenmark • Aryzalera	Aripiprazol
	Invega	Paliperidon
Od 16. roku życia	Peragal • Perazin • Pernazinum	Perazyna
	Klozapol • Leponex	Klozapina
Od 17. roku życia	Abilify Maintena	Aripiprazol

Tab. 1. Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia poszczególnych leków przeciwpsychotycznych. Stan na 30 września 2017 r.

rejestracją, leczenie może zostać zakwalifikowane prawnie jako **eksperyment medyczny**. Przekłada się to na wymóg dopilnowania dodatkowych formalności, takich jak pisemna zgoda pacjenta i opiekuna (Koerner M: Użycie leku OFF-LABEL; Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry. Tekst jedn.: Dz.U. z 2011 r. nr 277 poz. 1634 z późniejszymi zmianami). Tymczasem stosowanie leków *off-label* w psychiatrii dzieci opiera się na dowodach naukowych oraz wyciecznych towarzystw naukowych. Ze względu na doświadczenie w stosowaniu tych preparatów u dzieci problem nie dotyczy podawania leków nowych, niesprawdzonych w danej grupie wiekowej czy jednostce chorobowej.

Następny problem to **odpowiedzialność za refundację** przepisanych leków. Obecnie leki stosowane *off-label* mogą zostać objęte refundacją, jeżeli wskazania te zostały uwzględnione w obwieszczeniu refundacyjnym, w tabeli „Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją” (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Lekarz będzie jednak ponosił odpowiedzialność finansową z art. 48 ust. 8 pkt 3, jeżeli przepisze lek do refundacji niezgodnie ze wskazaniami ChPL lub wskazaniami wymienionymi w obwieszczeniu refundacyjnym

Leki przeciwpsychotyczne: 110		
Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia schizofrenii	Liczba dostępnych leków	Nazwa międzynarodowa
Powyżej 18. roku życia	Promazin Jelfa	Promazyna
	Serdolect	Sertindol
	Fluanxol • Fluanxol Depot	Flupentiksol
	Chlorprothixen Zentiva	Chlorprotiksen
	Clopixol • Clopixol Acuphase • Clopixol Depot	Zuklopentiksol
	Anzarin • Egolanza • Olanzapin Actavis • Olanzapina Mylan • Olanzapina STADA • Olanzaran • Olanzin • Olanzapine Lekam • Olanzapine Bluefish • Olanzapine Apotex • Olazax • Olazax Disperzi • Olpinat • Olzapin • Ranofren • Synza • Zalasta • Zolafren • Zolafren-swift • Zolaxa • Zolaxa Rapid • Zopridoxin • Zypadhera • Zyprexa	Olanzapina
	ApoTiapina • Etiagen • Etiagen XR • Kefrenex • Ketilept • Ketilept Retard • Ketipinor • Ketrel • Kvelux SR • Kventiax • Kventiax SR • Kwetaplex • Kwetaplex XR • Pinexet • Pinexet SR • Quentapil • Quetiapin NeuroPharma • Quetiapine Accord • Setinin • Symquel XR	Kwetiapina
	Sycrest	Asenapina
	Tiapridal	Tiapryd
	Amisan 50 mg, 200 mg, 400 mg • Amisan 100 mg • Solian • Amsulgen	Amisulprid
Dopuszczony we wskazaniach innych niż leczenie schizofrenii	Rispolept Consta	Risperidon
	Xomolix	Droperidol
	Zeldox • Zypsila	Ziprazidon
	Orizon • Ranperidon • Risperidon Vipharm • Risperon • Rispolept • Risset • Ryspolit • Speridan • Torendo Q-Tab	Risperidon
Brak danych na temat wskazań	Chlorpernazinum	Prochlorperazyna
	Decaldol	Haloperidol

Tab. 1. Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia poszczególnych leków przeciwpsychotycznych. Stan na 30 września 2017 r. (cd.)

(Tymiński, Stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego).

Spośród 226 środków z grupy leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych zarejestrowanych w Polsce (tab. 1 i 2) (charakterystyki wymienionych w tabelach produktów leczniczych; Indeks Leków Medycyny Praktycznej) 149 preparatów jest niewskazanych lub przeciwwskazanych

Leki przeciwdepresyjne: 116		
Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia zaburzeń depresyjnych	Liczba dostępnych leków	Nazwa międzynarodowa
Od 8. roku życia	Deprexetin • Fluoksetyna EGIS • Fluoxetin Polpharma • Fluoxetine Vitabalans • Fluxemed • Seronil 20 mg	Fluoksetyna
Od 12. roku życia	Doxepin Teva	Doksepina
Od 15. roku życia	Coaxil	Tianeptyna
Od 16. roku życia	Amitriptylinum VP	Amitryptylina
Powyżej 18. roku życia	Ludiomil	Maprotylina
	Andepin • Seronil 10 mg • Bioxetin	Fluoksetyna
	Aurex • Cipramil • Citabax • Cital • Citalopram Bluefish • Citalopram Vitabalans • Citaxin • Citronil • Oropram • Pram	Citalopram
	Paroxetine Aurobindo • Paroxinor • Paxtin • Rexetin • Seroxat • Xetanor • ParoGen • Arketis	Paroksetyna
	Aciprex • ApoEscitaxin ORO • Betesda • Depralin • Depralin ODT • Elicea • Elicea Q-Tab • Escitalopram PharmaSwiss • Escitalopram Zdrovit • Escitil • Lenuxin • Lexapro • Escipram • Escitalopram Actavis • Escitalopram Bluefish • Mozarin • Mozarin Swift • Nexpram • Oroes • Pralex • Pramatis • Servenon • Symescital • Escitasan	Escitalopram
	Aurorix • Mobemid • Moklar	Moklobemid
	Deprexolet • Lerivon • Miansec • Miansec 30 • Miansegen	Mianseryna
	Trittico XR • Trittico CR	Trazodon
	Mirtagen • Mirtor • Mirzaten • Mirzaten Q-Tab • Remeron • Remirta ORO	Mirtazapina
	Wellbutrin XR • Mysimba • Zyban	Bupropion
	Aneptinex • Tiansal • Atinepte • Tymogen	Tianeptyna
	Alventa • Axyven • Efectin ER • Faxigen XL • Faxolet ER • Efevelon SR • Lafactin • Olwexya • Oriven • Prefaxine • Velafax • Velafax XL • Velaxin ER • Venlectine • Symfaxin ER • Venlafaxine Bluefish XL	Wenlafaksyna
	Edronax	Reboksetyna
	Cymbalta • Dulsevia	Duloksetyna
	Valdoxan	Agomelatyna
Brintellix	Wortiooksetyna	

Tab. 2. Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia poszczególnych leków. Stan na 30 września 2017 r.

Leki przeciwdepresyjne: 116		
Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia zaburzeń depresyjnych	Liczba dostępnych leków	Nazwa międzynarodowa
Dopuszczony we wskazaniach innych niż leczenie zaburzeń depresyjnych	Anafranil • Anafranil SR 75	Klomipramina (5. rok życia)
	Pramolan • Sympramol	Opipramol (6. rok życia)
	ApoSerta • Asertra • Asertin 50/100 • Miravil • Sertagen • Sertralina KRKA • Sertraline Aurobindo • Sertranorm • Setalof • Stimuloton • Zolof • Zotal	Sertralina (6. rok życia)
	Fevarin	Fluwoksamina (8. rok życia)

Tab. 2. Wiek wskazanego wprowadzenia do leczenia poszczególnych leków. Stan na 30 września 2017 r. (cd.)

do podawania osobom poniżej 18. roku życia. Kolejnych 29 leków zostało zarejestrowanych w tej grupie wiekowej, ale we wskazaniach innych niż leczenie zaburzeń depresyjnych i psychotycznych. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że różne postacie leków czy postacie wytwarzane przez różne firmy farmaceutyczne mogą mieć odmienną rejestrację. Przykładem leku powodującego problem rejestracyjny jest Seronil – wskazania zależą od dawki. Według ChPL Seronil w dawce 20 mg można stosować u dzieci od 8. roku życia, podczas gdy dawkę 10 mg opisano jako niewskazaną do stosowania u dzieci. Deprexetin, Fluoksetyna EGIS, Fluoxetin Polpharma, Fluoxetine Vitabalans, Fluxemed i Seronil 20 mg są dopuszczone do stosowania od 8. roku życia, podczas gdy Andepin, Seronil 10 mg i Bioxetin nie mają rejestracji u osób poniżej 18. roku życia. Brak rejestracji leków stosowanych w psychiatrii dzieci i młodzieży nie tylko stanowi zagrożenie prawne i refundacyjne dla lekarza, szczególnie gdy nie zadba on o pisemną zgodę dziecka i opiekuna, lecz także może powodować nieufność rodzica, którego dziecku zaproponowano lek „dla dorosłych”.

Fakt, że w materiałach łatwo dostępnych, takich jak indeks leków, brakuje określenia ram wiekowych dla leków stosowanych w psychiatrii dzieci i młodzieży, znacznie utrudnia codzienną praktykę kliniczną.

#### Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

**Piśmiennictwo**

Charakterystyki wymienionych w tabelach produktów leczniczych. Available from: <https://baza-lekow.com.pl> oraz <http://leki.urpl.gov.pl/index.php>.

Indeks Leków Medycyny Praktycznej.

Kapko M: Komentarz do art. 45 ustawy o zawodach lekarza i lekarza denty. In: Zielińska E, Barcikowska-Szydło E, Kapko M (eds.): Ustawa o zawodach lekarza i lekarza denty. Komentarz, ABC 2008.

Koenner M: Użycie leku OFF-LABEL. Available from: <http://www.prawodlalekarza.pl/baza-wiedzy/uzycie-leku-off-label/>

Niedzwiecka M: Off-label, czyli pozarejestrowane stosowanie leku. Available from: <http://opieka.farm/opracowania/off-label-czyli-pozarejestrowane-stosowanie-leku/>.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).

Prawo farmaceutyczne. Dz.U. z 2001 r. nr 126 poz. 1381. Ustawa z dnia 6 września 2001 r.

Pstrągowski M: Wskazania pozarejestrowane a uprawnienia dodatkowe pacjentów. Available from: <https://rx.edu.pl/node/86>.

Stosowanie leków poza ChPL. Available from: <https://www.termedia.pl/pobierz/5cd6ecb89116aa7f9becc1b0760fc52f/>.

Tymiński R: Stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Available from: <https://prawo.mp.pl/publikacje/prawomedyczne/65187,stosowanie-lekow-pozawskazaniami-zawartymi-w-charakterystyce-produktuleczniczego>.

Ustawa o zawodach lekarza i lekarza denty. Tekst jedn.: Dz.U. z 2011 r. nr 277 poz. 1634 z późniejszymi zmianami.

[www.mz.gov.pl](http://www.mz.gov.pl).