



VSEBINA

Nove učinkovine v letu 2013

Vpliv farmakokinetičnih lastnosti nizkomolekularnih heparinov na njihovo odmerjanje

Nove informacije o zdravilih

Zdravilo Protelos (stroncijev ranelat) le za omejeno populacijo bolnikov Jevtana (kabazitaksel); možnost napake pri pripravi zdravila
Omejitev indikacij in odmerjanja metoklopramida
Nova priporočila za obvladovanje tveganja za preobčutljivostne reakcije pri pripravkih železa za intravensko uporabo
Nova kontraindikacija za uporabo zdravila Valdoxan (agomelatin) in opomnik glede pomembnosti spremljanja delovanja jeter
Objava priporočil PRAC o varnostnih signalih
Omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo domperidon

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon izdajata Slovensko farmacevtsko društvo in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
Dunajska 184A, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
kontaktna oseba: Jelka Dolinar
tel.: 01 569 26 01
fax: 01 569 26 02
e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorna urednica: Marija Sollner Dolenc
Pomočnik odgovorne urednice: Matija Cevc
Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Nataša Faganelli, Jurij Fürst, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Alenka Premuš Marušič, Tomaž Kocjan, Barbara Razingger, Lovro Stanovnik, Mihaela Tršinar

NOVE UČINKOVINE V LETU 2013

Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

FDA je v letu 2013 odobrila 25 novih molekularnih entitet (NME) in dve novi biološki učinkovini, kar je 31 % manj kot leta 2012, ko je bilo odobrenih 39 novih zdravil. EMA je v letu 2013 odobrila kar 46 zdravil in 11 učinkovin sirot.

Tudi leta 2013 je bilo največje število odobrenih novih učinkovin iz skupine učinkovin sirot (11 odobrenih pri EMA in 9 pri FDA). Tako kot je bilo v letu 2012 vodilno indikacijsko področje zdravil za zdravljenje rakavih obolenj, se je isti trend ohranil tudi leta 2013. FDA je odobrila osem onkoloških zdravil, kar je 30 % vseh novih odobrenih zdravil v tem letu in je primerljivo s prejšnjim letom (v letu 2012 33 %). EMA je odobrila celo 12 protirakavih zdravil. Precej učinkovin iz te terapevtske skupine zdravil spada med zdravila sirote.

Poudariti je treba, da odobritve učinkovin v obeh agencijah ne potekata sočasno, zato je res novih zdravilnih učinkovin letno manj, kot jih odobri EMA in FDA. V nadaljevanju navajamo najpomembnejše nove učinkovine, med katerimi jih je nekaj z novimi mehanizmi delovanja in predstavljajo prve učinkovine v novi terapevtski skupini zdravil.

Med novimi protirakavimi učinkovinami je največ kinaznih inhibitorjev pa tudi imunomodulator in dve biološki zdravili. Med prve uvrščamo tudi *dabrafenib*, *trametinib* in *afatinib*. Vsi trije spadajo tudi med zdravila sirote. Prva dva sta indicirana za zdravljenje neodstranljivega ali metastaznega melanoma z mutacijo BRAF^{V600E}. *Dabrafenib* inhibira BRAF^{V600E}, BRAF^{V600K}, BRAF^{V600D}, divjo obliko BRAF in še nekatere druge kinaze. *Trametinib* pa je inhibitor kinaz MEK1 in MEK2. *Afatinib* je odobren za zdravljenje nedrobnocel-

ličnega pljučnega raka. Pri 90 % obolelih za to obliko raka je razvoj bolezni posledica dveh mutacij EGFR (Del19 ali L858R). *Afatinib* se kovalentno veže s kinazami EGFR, HER2, HER4 in jih ireverzibilno inhibira. *Brutonov tirozin-kinazni inhibitor ibrutinib* je prvi v skupini učinkovin, ki uspešno ustavljajo razrast limfoma plaščnih celic, agresivne oblike ne-Hodgkinovega limfoma B-celic. Poleg kinaznih inhibitorjev je med novimi onkološkimi zdravili tudi imunomodulator *pomalidomid*, odobren za zdravljenje multiplega mieloma in mielodisplastičnega sindroma. Eno izmed dveh bioloških zdravil v tej terapevtski skupini je *ado-trastuzumab emtanzin*, ki je konjugat med inhibitorjem mikrotubulov in protitelesom proti HER2. Indiciran pa je za zdravljenje na HER2 pozitiven metastazirajoči rak dojke. Drugo biološko zdravilo je *obinutuzumab*, monoklono protiteleso proti proteinu CD20, ki se nahaja v celični membrani limfocitov B. Ob vezavi protitelesa na membranski protein te celice ne preživijo, zato ga uporabljajo za zdravljenje kronične limfocitne levkemije. To zdravilo je bilo prvič odobreno v letu 2013 v ZDA, v EU pa že leta 2012. *Radij RA 223 diklorid* je novo zdravilo – radioterapevtik, ki emitira delce alfa. Odobren je za zdravljenje raka prostate, odpornega proti kastraciji.

Med pomembnejše na novo odobrene učinkovine v letu 2013 uvrščamo tudi *kanagliflozin*, *alogliptin* in *liksisenatid*, ki se uporabljajo za zniževanje povišane ravni krvnega sladkorja oz. sladkorne bolezni tipa 2. *Alogliptin* je zaviralec dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) in deluje tako, da zavira razgradnjo inkretinskih hormonov v telesu. Ti se sproščajo po zaužitju hrane in spodbujajo trebušno slinavko k tvorjenju inzulina. *Alogliptin* s podaljševanjem delovanja inkretinskih hormonov v krvi spodbuja trebušno slinavko k tvorjenju večje količine inzulina, kadar so ravni glukoze v krvi visoke. Če je vrednost glukoze v krvi nizka, *alogliptin* ne deluje. Zmanjša tudi količino glukoze, ki jo tvorijo jetra, tako da poviša raven inzulina in zniža raven hormona glu-

kagona. Kanagliflozin zavira natrijev glukozni koprenašalec 2 (SGLT2) v ledvicah. SGLT2 je beljakovina, ki omogoča absorpcijo glukoze iz urina nazaj v krvni obtok, medtem ko se kri filtrira v ledvicah. Zaviranje absorpcije glukoze s kanagliflozinom zato zniža ravni glukoze v krvi. Liksisenatid je agonist receptorjev GLP-1, v nasprotju z alogliptinom, ki preprečuje razgradnjo endogenih ligandov za ta receptor. Liksisenatid deluje tako, da se veže na receptorje glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) na površini celic trebušne slinavke, kar je signal za proizvodnjo inzulina. Ker je učinkovina peptid, je na voljo le v obliki injekcij. Uporablja se skupaj s peroralnimi antidiabetiki in/ali inzulinom z dolgotrajnim delovanjem pri bolnikih, pri katerih ravni glukoze v krvi kljub uporabi

teh zdravil skupaj z dieto in telesno dejavnostjo niso zadostno urejene.

V skupini novih učinkovin, ki vplivajo na motene presnovne procese, je bil leta 2013 poleg prej omenjenih treh odobren *mipomersen*. Prvotno naj bi se uporabljal za zdravljenje dveh tesno povezanih oblik bolezni hude heterozigotne in homozi- gotne družinske hiperholesterolemije. Indikacijo so omejili samo na najhujše prizadete bolnike s homozi- gotno in sestavljeno heterozigotno družinsko hiperholeste- rolemijo. Zdravilo naj bi se uporabljalo skupaj z drugimi zdravili za zniževanje ravni holesterola in dieto z malo maščobami. Mipomersen je protismerni oli- gonukleotid, ki preprečuje tvorjenje belja- kovine apolipoproteina B, tako da se veže na genski material celic, ki kodira ta pro-

tein. Apolipoprotein B je glavna sestavina holesterola v lipoproteinih majhne gostote (LDL), lipoproteinih srednje gostote (IDL) in lipoproteinih zelo majhne gostote (VLDL). Bolniki s homozi- gotno družinsko hiperhole- sterolemijo imajo visoke ravni omenjenih vrst holesterola v krvi, kar povečuje tvega- nje za koronarno bolezen srca. Mipomer- sen naj bi z zaviranjem tvorjenja apolipoproteina B pomagal zmanjšati ravni teh vrst lipoproteinov v krvi bolnikov.

Leta 2013 so odobrili kar nekaj zdravil/učinkovin, ki zdravijo različna pljučna obolenja. Kombinacijo učinkovin, ki vsebuje kortikosteroid in β 2-adrenergični agonist, *flutikazonfuroat/vilanterol*, je EMA odobrila za redno zdravljenje astme pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let, pri katerih kljub zdravljenju z drugimi zdra-

Tabela 1: Nove odobrene učinkovine v letu 2013

UČINKOVINA	MEHANIZEM DELOVANJA	INDIKACIJA
dabrafenib	zaviralec kinaz	metastazirajoči melanom z mutacijo BRAFV ^{600E}
trametinib	zaviralec kinaz MEK1 in MEK 2	metastazirajoči melanom
afatinib	EGFR, HER2, HER4 kinazni zaviralec	nedrobnocelični pljučni rak
ibrutinib	Brutonov tirozin-kinazni inhibitor	limfom pljučnih celic
pomalidomid	imunomodulator	multipli mielom in mielodisplastični sindrom
ado-trastuzumab emtazin	konjugat med inhibitorjem mikrotubulov in protitelesom proti HER2	na HER2-pozitiven metastazirajoči rak dojk
obinutuzimab	monoklonalno protiteleso proti CD20 proteinu	kronična limfocitna levkemija
radij RA 233 diklorid	radioterapevtik, ki emitira delce alfa	na kastracijo rezistentni rak prostate
kanagliflozin	zaviralec natrijevega glukoznega koprenašalca 2	sladkorna bolezen tipa 2
alogliptin	zaviralec dipeptidil peptidaze-4	sladkorna bolezen tipa 2
liksisenatid	mimetik inkretinov	sladkorna bolezen tipa 2
mipomersen	oligonukleotidni zaviralec sinteze apolipoproteina B100	homozi- gotna in sestavljena heterozigotna družinska hiperholesterolemija
flutikazonfuroat/vilanterol	kortikosteroid in β 2-adrenergični agonist	astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, kronični bronhitis in emfizem
umeklidinijev bromid/ vilanterola	antiholinergik in β 2-adrenergični agonist	kronična obstruktivna pljučna bolezen, kronični bronhitis in emfizem
macitentan	antagonist endotelinskega receptorja	pljučna arterijska hipertenzija
riociguat	aktivator topne gvanilat ciklaze	pljučna arterijska hipertenzija
vortioksentin	različni podtipi receptorjev za serotonin v možganih, zaviranje prenašalcev za serotonin	depresija
simeprevir	NS3/4A proteazni zaviralec	infekcije z virusom hepatitisa C
sofosbuvir	zaviralec encima RNK-polimeraza NS5B	infekcije z virusom hepatitisa C
dolutegravir	zaviralec integraze	HIV-1 infekcije
lulikonazol	azolni antimikotiki	glivična obolenja
ospemifen	selektivni estrogenski modulator	dispareunija
dimetilfumarat	aktiviranje transkripcijske poti preko jedrnega dejavnika Nrf2	recidivna remitentna multipla skleroza

čili proti astmi ni uspeha. FDA pa je odobrila to zdravilo za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) ter tudi za zdravljenje kroničnega bronhitisa in emfizema. Poleg te kombinacije učinkovin za zdravljenje KOPB in preostalih dveh prej omenjenih indikacij je FDA odobrila še kombinacijo antiholinergika *umeklidinijevega bromida* in β 2-adrenergičnega agonista *vilanterola*, ki pa ni namenjena zdravljenju akutnega bronhospazma ali astmatičnih poslabšanj.

Macitentan je nova učinkovina, indicirana za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH), za katero je značilen nenormalno visok krvni tlak v pljučnih arterijah, ki povzročata simptome, kot sta zasoplost in utrujenost. Uporablja se pri odraslih s PAH, ki je razvrščena v funkcionalni razred II do III po SZO. *Macitentan* zavira receptorje za endotelin. Ti so del mehanizma v telesu, ki lahko povzročijo zoženje arterij. Pri bolnikih s PAH je čezmerno dejaven, zato *macitentan* z zaviranjem omenjenih receptorjev pomaga razširiti pljučne arterije in s tem znižati krvni tlak. *Riociguat* je prav tako kot *macitentan* antihipertenziv za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH), vendar pa je mehanizem delovanja drugačen. *Riociguat* je direktni aktivator topne gvanilat ciklaze (sGC) in s tem povzroči povečano nastajanje cGMP, ki ima pomembno vlogo tudi pri modulaciji žilnega tonusa. Poleg tega pa *riociguat* poveča občutljivost sGC za endogeni NO s stabilizacijo kompleksa med sGC in NO. Zdravilo značilno izboljša pljučno hemodinamiko tudi pri kronični tromboembolični pljučni hipertenziji.

Med nove učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni živčnega sistema, uvrščamo *vortioksentin*. Je zdravilo proti depresiji in je indicirano predvsem za zdravljenje epizod velike depresije pri odraslih. Deluje na različne podtipne receptorjev za serotonin v možganih, pri čemer nekatere zavira, druge pa nekoliko spodbuja. Poleg tega zmanjša privzem serotonina in noradrenalina nazaj v živčne končiče.

V letu 2013 sta bili za zdravljenje kronične infekcije z virusom hepatitisa C odobreni dve učinkovini: *simeprevir* in *sofosbuvir*. Zadnji zavira delovanje encima RNA-polimeraza NS5B, virusa hepatitisa C, ki ima ključno vlogo pri razmnoževanju.

S tem prepreči, da bi se virus hepatitisa C razmnoževal in okužil nove celice. Deluje proti vsem genotipom virusa hepatitisa C. *Simeprevir* pa je proteazni inhibitor NS3/4A, ki preprečuje virusno dozorevanje, saj zavira sintezo virusnih proteinov. V obliki kapsul se kombinira s pegiliranim interferonom in ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C, povzročenega z genotipom 1 ali 4.

Med novimi protivirusnimi učinkovinami je bila poleg tistih za zdravljenje infekcij s hepatitisom C odobrena še ena za zdravljenje okužb z virusom HIV-1. *Dolutegravir* je novo zdravilo, ki sta ga FDA v letu 2013 in EMA na začetku leta 2014 odobrili za zdravljenje infekcije HIV-1 pri odraslih in otrocih v kombinaciji z drugimi antiretrovirusnimi zdravili. *Dolutegravir* je nov zaviralec integraze, encima virusa HIV, ki omogoča, da se virusna DNA vključi v DNA gostiteljske celice, in ki je nujno potreben za razmnoževanje virusa.

FDA je odobrila uporabo *lulikonazola* za zdravljenje glivičnih obolenj, kot so *tinea pedis*, *tinea cruris* in *tinea corporis*, povzročenih s *Trichophyton rubrum* in *Epidermophyton floccosum*. Učinkovina je bila z istimi indikacijami že leta 2005 odobrena na Japonskem. Prednost uporabe tega antimikotika je čas zdravljenja, saj traja le en teden z vsakodnevno enkratno uporabo, v primerjavi z drugimi učinkovinami tega tipa, pri katerih je zdravljenje po navadi dvotedensko.

Na koncu tega pregleda navajamo še dve novi zdravili, med katerimi se eno uporablja za lajšanje težav po menopavzi, drugo pa zmanjšuje zagone multiple skleroze. *Ospemifen* je selektivni estrogenski modulator (SERM), ki vpliva kot estrogen na vaginalni epitelij. Učinkovina je odobrena za lajšanje disparevnije – bolečega spolnega odnosa, ki je pogosto posledica suhe nožnice po menopavzalnem obdobju. FDA je za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo odobrila *dimetilfulmarat*, ki deluje predvsem tako, da sproži aktiviranje transkripcijske poti prek jedrnega dejavnika Nrf2. Zdravilo zmanjša število zagonov bolezni pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo. CHMP je novembra 2013 dala pozitivno mnenje za uporabo tega zdravila v EU.

Značilnost v letu 2013 odobrenih zdravil je prav gotovo, da je bilo veliko novih učinkovin odobrenih za zdravljenje redkejših rakavih obolenj, novosti pa so tudi na področju zdravljenja virusnih obolenj, predvsem infekcij z virusom hepatitisa C. Vendar pogrešamo nove učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij, še posebej tistih, ki jih povzročajo rezistentni sevi bakterij. Nekatere novoodobrene učinkovine so tudi prve v novih terapevtskih skupinah in prav te zahtevajo še natančnejše farmakovigilantno spremljanje, saj so neželeni učinki manj znani kot že pri uveljavljenih skupinah zdravil. Uporaba v prihodnjih letih pa bo pokazala njihovo učinkovitost in varnost.

Literatura

1. Mullard A., 2013 FDA drug approvals, *Nature Rev., Drug Disc.*, 2014, 13: 85–89.
2. <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/year/2013> (februar 2014).
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WVC0b01ac058001d124 (februar 2014).
4. <http://www.drugs.com/newdrugs.html> (februar 2014).
5. Povzetki glavnih značilnosti zdravil (EMA, FDA).

VPLIV FARMAKOKINETIČNIH LASTNOSTI NIZKOMOLEKULARNIH HEPARINOV NA NJIHOVO ODMERJANJE

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.,
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
asist. Maja Jošt, mag. farm., spec.,
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni
in alergije Golnik
asist. Alenka Premuš Marušič,
mag. farm., spec.,
Splošna bolnišnica Murska Sobota

V prispevku se bomo osredotočili na režim odmerjanja in način prilagajanja odmerkov nizkomolekularnih heparinov (NMH); dalteparina (Fragmin®), enoksaparina (Clexane®) in nadroparina (Fraxiparine®). NMH so indicirani za: (i) zdravljenje venske tromboembolije (VTE), ki se kaže kot globoka venska tromboza (GVT) in/ali pljučna embolija (PE); (ii) preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so podvrženi kirurškemu pose-

gom ali z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezni; (iii) za preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo ter (iv) za zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q v elektrokardiogramu [1–3].

Farmakodinamične lastnosti nizkomolekularnih heparinov

NMH delujejo tako, da se vežejo na plazemski protein anti-trombin, nastali kompleks pa zavira delovanje faktorja Xa, v manjši meri tudi trombina (faktorja IIa) v nasprotju z nefrakcioniranim heparinom, ki primarno zavira delovanje trombina [4]. Zaradi tega delovanja lahko učinek nefrakcioniranega heparina spremljamo na osnovi določanja aktiviranega delnega trombotoplastinskega časa, medtem ko učinka terapije z NMH tako ne moremo ustrezno spremljati [5]. Nadomestni kazalnik za spremljanje učinka NMH je določitev aktivnosti zaviranja faktorja Xa v plazmi (anti-Xa), čeprav povezava med aktivnostjo anti-Xa in neželenimi učinki, npr. pojavnostjo krvavitev, še ni bila jasno pokazana [4]. Zaradi majhne inter- in intraindividualne variabilnosti v farmakokinetičnih parametrih je časovni potek aktivnosti anti-Xa pri terapiji z NMH relativno dobro predvidljiv, zato jih ni nujno treba spremljati [4]. Po drugi strani pa se spremljanje teh aktivnosti in posledično prilagajanje odmerjanja NMH priporoča pri zdravljenju nekaterih skupin bolnikov [4, 6, 7]. To so bolniki z ledvično okvaro [4, 5], bolniki s telesno maso nad 150 kg [4, 7], nosečnice [7] in otroci [8]; pri zadnjih se uporablja predvsem enoksaparini. Spremljanje aktivnosti anti-Xa pri subkutani aplikaciji se izvaja pri maksimalnem učinku – to je približno 4 ure po aplikaciji NMH [4, 9]. Ciljne terapevtske vrednosti za zdravljenje VTE so med 0,6 in 1,0 i. e. anti-Xa/mL pri aplikaciji dvakrat dnevno ter med 1,0 in 2,0 i. e. anti-Xa/mL pri aplikaciji enkrat dnevno [4, 5, 9].

Farmakokinetične lastnosti nizkomolekularnih heparinov

NMH se med seboj razlikujejo v načinu pridobivanja (depolimerizaciji heparina), posledično tudi v molekularni masi ter farmakokinetičnih in antikoagulacijskih lastnostih [10]. Farmakokinetične lastnosti NMH so določene posredno, in sicer so pri dalteparinu in nadroparinu osnovane samo na profilu plazemske aktivnosti anti-Xa [1,

3], pri enoksaparinu pa deloma tudi na plazemski aktivnosti anti-IIa [2]. NMH imajo linearno farmakokinetiko, kar pomeni, da je povečanje plazemske aktivnosti anti-Xa proporcionalno glede na odmerek [11]. Vsi trije NMH imajo podobno biološko uporabnost po subkutani aplikaciji. Čas maksimalne aktivnosti anti-Xa je pri vseh treh dosežen od 3 do 5 ur po subkutani aplikaciji, obseg absorpcije NMH pa je precej velik ($F \geq 90\%$) [11]. Po drugi strani med njimi obstajajo razlike v procesu eliminacije. V farmakokinetični raziskavi na zdravih prostovoljcih so ugotovili, da je celoten plazemski očistek statistično značilno najmanjši pri enoksaparinu ($CL/F = 16,7$ mL/min), sledita nadroparin ($CL/F = 21,4$ mL/min) in dalteparin ($CL/F = 33,3$ mL/min) [12]. Ker se v volumnu porazdelitve NMH ne razlikujejo bistveno (volumen porazdelitve je omejen na volumen krvi oz. plazme) [11], se zaradi različnega plazemskega očistka omenjeni NMH razlikujejo tudi po hitrosti eliminacije. Dalteparin ima najkrajšo razpolovno dobo eliminacije ($t_{1/2el}$) in se najhitreje izloča ($t_{1/2el} = 2,8$ h), sledita mu nadroparin ($t_{1/2el} = 3,7$ h) in enoksaparini ($t_{1/2el} = 4,1$ h) [12]. Čeprav se v telesu NMH presnavljajo z desulfatacijo in depolimerizacijo, je izločanje skozi ledvice njihova pomembna eliminacijska pot, zato ob oslABLjeni ledvični funkciji lahko pride do njihove povečane akumulacije v telesu [11].

Odmerjanje nizkomolekularnih heparinov

Odmerjanje NMH je pri večini terapevtskih indikacij prilagojeno telesni masi bolnika [4, 13, 14]. Tako je dosežena manjša variabilnost v časovnem poteku aktivnosti anti-Xa po aplikaciji NMH. Za preprečevanje tromboemboličnih zapletov se NMH običajno odmerjajo enkrat dnevno, pri zdravljenju venskih tromboembolij pa se lahko odmerjajo enkrat ali dvakrat dnevno (na 12 ur) [13]. V smernicah je za zdravljenje pljučnih embolij priporočilo o prednosti odmerjanja enkrat dnevno NMH pred odmerjanjem dvakrat dnevno zgolj šibke narave, saj temelji na kliničnih raziskavah z najslabšo kakovostjo dokazov (GRADE stopnja 2C) [15]. To priporočilo temelji predvsem na predpostavki, da je ob nebistveni razliki v varnosti in učinkovitosti med odmerjanjem enkrat in odmerjanjem dvakrat dnevno NMH pri

nekritičnih bolnikov obremenjenost bolnikov in zdravstvenega osebja manjša zaradi manjšega števila vbodov. Poleg tega se to priporočilo nanaša le na tiste NMH, pri katerih je dnevni odmerek pri enkratni in dvakratni aplikaciji enak [15, 16].

Zaradi prilagajanja odmerjanja NMH glede na telesno maso je to precej individualizirano. Za subkutano aplikacijo NMH se večinoma uporablja s stalnim odmerkom napolnjene brizge, zato je treba izračunane individualne odmerke prilagoditi najbližjim deklariranim, ki so na voljo. Pri mejnih odmerkih, ki so na sredini intervala dveh sosednjih dostopnih odmerkov, z zaokroževanjem naredimo določeno napako. Smernice na podlagi kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti zdravila (registracijska dokumentacija) in navodila v povzetkih glavnih značilnosti zdravil, z izjemo nadroparina, ne določajo natančnega ravnanja glede kombiniranja dostopnih odmerkov zdravila pri teh mejnih odmerkih. Zato se ponekod pojavlja vprašanje, ali je treba zdravilo, ki je dostopno v graduirani brizgi s stalnim odmerkom, natančno odmeriti in presežek zavreči. Ali še drugače, kako z dostopnimi odmerki najbolj pravilno prilagoditi dnevni odmerek in režim odmerjanja posameznemu bolniku glede na njegovo tveganje za pojav strdka/krvavitve. V naslednjem primeru prikazujemo napako, ki jo naredimo z zaokroževanjem na dostopne odmerke glede na natančno izračunane.

Primer: Odrasli bolnik s telesno maso 70 kg in normalno ledvično funkcijo, ki za zdravljenje pljučne embolije potrebuje npr. enoksaparini v odmerku 100 i. e. na kg anti-Xa dvakrat dnevno v obliki subkutane injekcije [14]. Izračun pokaže, da bi moral prejeti 7000 i. e. anti-Xa enoksaparina vsakih 12 ur. V Sloveniji je enoksaparini dobavljiv po 6000 in 8000 i. e. anti-Xa, ne pa tudi v odmerku 7000 i. e. Ker je pri omenjenem bolniku celoten dnevni odmerek enoksaparina (odmerjanje na 12 ur) 14.000 i. e., bi lahko prejemal npr. 8000 i. e. zjutraj in 6000 i. e. zvečer, pri čemer bi dnevni odmerek ostal nespremenjen. S takšno shemo odmerjanja sicer povzročimo dodatno nihanje v časovnem poteku aktivnosti anti-Xa, vendar bi bilo to kvečjemu $\pm 15\%$ (npr. 8000 i. e. proti 7000 i. e.) pričakovane aktivnosti anti-Xa pri shemi odmerjanja 7000 i. e.

na 12 ur. Glede na opisane farmakokinetične lastnosti enoksaparina in dejstvo, da je ciljna terapevtska vrednost med 0,6 in 1,0 i. e. anti-Xa /mL postavljena v razmeroma širok razpon ($\pm 20\%$), pomembnih razlik pri učinkovitosti in varnosti enoksaparina pri shemi 6000 + 8000 i. e. v primerjavi s shemo 7000 + 7000 i. e. ni pričakovati.

Sklep

Smernice zdravljenja z NMH in povzetki glavnih značilnosti zdravil določajo natančno odmerjanje glede na telesno maso. V vsakdanji praksi pa se srečujemo z vprašanji, kako najbolj racionalno, varno in učinkovito uporabljati stalne odmerke NMH, ki so trenutno dostopni. Glede na farmakokinetične lastnosti NMH in ciljne terapevtske vrednosti aktivnosti anti-Xa lahko sklepamo, da napaka, ki jo naredimo z zaokroževanjem odmerkov (izračunanih glede na telesno maso), z vidika varnosti in učinkovitosti zdravljenja ni klinično pomembna.

Viri

1. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin (dalteparin). Zadnja revizija dokumenta: 19. 12. 2012. <http://www.cbz.si> (dostopano 15. 12. 2013).
2. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Clexane (enoksaparin). Zadnja revizija dokumenta: 7. 10. 2011. <http://www.cbz.si> (dostopano 15. 12. 2013).
3. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fraxiparine (nadroparin). Zadnja revizija dokumenta: 21. 3. 2011. <http://www.cbz.si> (dostopano 15. 12. 2013).
4. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012, 141 (2 Suppl): e24S-43S.
5. Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, Krevcl B, Ježovnik MK, Ostaševski N, Štalc M, Vižintin-Cuderman T. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zdrav. Vestn. 2008, 77: 299-305.
6. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. Curr. Emerg. Hosp. Med. Rep. 2013, 1 (2): 83-97.
7. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. Pharmacotherapy 2001, 21 (2): 218-34.
8. Yee DL, O'Brien SH, Young G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticoagulants in paediatric patients. Clin. Pharmacokinet. 2013, 52 (11): 967-80.
9. Salliel M. Dosing low molecular weight heparins in kidney disease. J. Pharm. Pract. 2010, 23 (3): 205-9.
10. Cornell U, Fareed J. Human pharmacokinetics of low molecular weight heparins. Semin Thromb. Hemost. 1999, 25 Suppl 3: 57-61.
11. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics,

pharmacokinetics and metabolism in humans.

- Haemostasis 1996, 26 Suppl 2: 24-38.
12. Collignon F, Frydman A, Caplain H, Ozoux ML, Le Roux Y, Bouthier J, Thébaud JJ. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins—dalteparin, enoxaparin and nadroparin—administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). Thromb. Haemost. 1995, 73 (4): 630-40.
 13. Mavri A, Vene N. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja, 2. izdaja. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Zdrženju za žilne bolezni, Ljubljana, 2009.
 14. Torbicki A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008, 29 (18): 2276-315.
 15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012, 141 (2 Suppl): e419S-94S.
 16. Miesner AR, Trewet CB. Clarification of once-daily low-molecular-weight heparin dosing in pulmonary embolism. Chest. 2012 142 (4): 1074-5.

NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Sabina Jeraj, mag. farm.

Jasmina Klopčič, dr. med.

Milena Bergoč Radoha, mag. farm.

Javna Agencija RS za zdravila
in medicinske pripomočke

ZDRAVILO PROTELOS (STRONCIJEV RANELAT) LE ZA OMEJENO POPULACIJO BOLNIKOV

Evropska agencija za zdravila (EMA) je po ponovnem pregledu podatkov za zdravilo Protelos/Osseor sklenila, da se zanj uvede še nadaljnja omejitev uporabe, in sicer na bolnike, ki jih ni mogoče zdraviti z drugimi zdravili, odobrenimi za zdravljenje osteoporoze. Potrebna sta skrbno spremljanje bolnika in prekinitve zdravljenja, če se pojavijo srčno-žilni zapleti, npr. visok krvni tlak ali angina pectoris. **Bolniki z nekaterimi boleznimi srca ali ožilja v anamnezi, kot sta možganska ali srčna kap, tega zdravila ne smejo jemati.**

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je januarja letos pri-

poročil začasni odvzem dovoljenja za promet z zdravilom Protelos/Osseor zaradi ugotovljenega srčno-žilnega tveganja. Pri sprejetju končne odločitve o uporabi zdravila je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri EMI upošteval analizo koristi in tveganj, ki jo je izdelal PRAC, ter tudi mnenje strokovnjakov s področja zdravljenja osteoporoze, da so koristi zdravila lahko ugodne za določeno skupino bolnikov.

Srčno-žilno tveganje zdravila Protelos/Osseor je po mnenju CHMP ustrezno nadzorovano z omejitvijo uporabe na bolnike, ki v anamnezi nimajo bolezni srca in ožilja ter jih ni mogoče zdraviti z drugimi zdravili, odobrenimi za zdravljenje osteoporoze. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Protelos/Osseor, je treba skrbno spremljati in izvajati redne preglede na 6 do 12 mesecev. Zdravstveni delavci bodo prejeli tudi izobraževalno gradivo kot ukrep za zmanjšanje tveganja in za zagotovitev, da se zdravilo uporablja le pri odobreni skupini bolnikov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa mora spremljati tudi učinkovitost teh ukrepov.

Odločitev EME je sprejeta na podlagi analize združenih podatkov randomiziranih preizkušanj, v katera je bilo vključenih približno 7500 pomenopavznih žensk z osteoporozo. Podatki kažejo na povečano tveganje za miokardni infarkt pri zdravljenju z zdravilom Protelos/Osseor v primerjavi s placebom (1,7 % v primerjavi z 1,1 %), z relativnim tveganjem 1,6 (95 % IZ; 1,07-2,38), in na povečano tveganje za embolične in venske tromboembolične dogodke - 1,9 % v primerjavi z 1,3 %, z relativnim tveganjem 1,5 (95 % IZ; 1,04-2,19). Podatki ne kažejo na povečano srčno-žilno tveganje pri bolnikih brez ugotovljene trenutne ali pretekle ishemične bolezni srca, periferne arterijske bolezni in/ali možgansko-žilne bolezni ter pri bolnikih brez nenadzorovane arterijske hipertenzije. Podatki o klinični učinkovitosti kažejo pozitiven učinek pri preprečevanju zlomov, tudi pri bolnikih z velikim tveganjem za zlome.

Navodila za zdravstvene delavce:

Zdravstveni delavci v državah članicah Evropske unije bodo prejeli obvestilo o posodobljenih priporočilih za uporabo zdravila, ki bo vključevalo naslednje informacije:

- Zdravilo Protelos/Osseor se uporablja le za zdravljenje hude osteoporoze pri

ženskah po menopavzi in moških, z velikim tveganjem za zlome, pri katerih ni mogoče zdravljenje z drugimi zdravili, odobrenimi za zdravljenje osteoporoze, npr. zaradi kontraindikacije ali neprenašanja drugih zdravil.

- Zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo ter pri bolnikih z nenadzorovano arterijsko hipertenzijo.
- Odločitev, da se predpiše stroncijev ranelat, mora temeljiti na oceni skupnega tveganja za posameznega bolnika. Tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni je treba oceniti pred uvedbo zdravila in nato v rednih časovnih presledkih, načeloma vsakih 6 do 12 mesecev.
- Zdravljenje je treba prekiniti, če se pri bolniku pojavijo ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen, možgansko-žilna bolezen ali pri nenadzorovani arterijski hipertenziji.
- Zdravniki morajo bolnike, ki jim predpišejo zdravilo Protelos/Osseor, redno spremljati.

JEVTANA (KABAZITAKSEL): MOŽNOST NAPAKE PRI PRIPRAVI ZDRAVILA

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je obravnaval varnostni signal za zdravilo Jevtana. Pridobljene so bile informacije o primerih, kjer so bolniki zaradi napake pri pripravi zdravila prejeli 15–20 odstotkov večje odmerke od predpisanih.

Zdravilo Jevtana, 60 mg koncentrat in podlaga za raztopino za infundiranje, je v EU pridobilo dovoljenje za promet marca 2011 po centraliziranem postopku. V kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom se uporablja za zdravljenje metastatskega raka prostate, odpornega proti hormonom, pri bolnikih, predhodno zdravljenih po shemi, ki je vključevala docetaksel.

Obe viali – s koncentratom kabazitaksela in tista s podlago – vsebujeta polnitev za kompenziranje izgub med pripravo. Ta zagotavlja, da po razredčenju koncentrata s celotno vsebino priložene viala s podlago nastane začetna razredčena raztopina (imenujemo jo predmešanica ali mešanica koncentrata in podlage), ki vsebuje 10 mg/ml zdravila Jevtana.

Napaka je nastala v prvem koraku priprave, pri katerem so koncentrat redčili z nominalnim volumnom (4,5 ml) podlage za raztopino za infundiranje in ne s celotno vsebino viala. Posledica je bil večji odmerek zdravila. Preveliko odmerjanje je tako povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov, kot so prebavne motnje in supresija kostnega mozga.

Navodila za ustrezno pripravo

Pravilna priprava raztopine za infundiranje zahteva dvostopenjsko redčenje:

- **Začetno redčenje koncentrata:** V vialo koncentrata vedno prenesite CELOTNO vsebino viala s podlago, da boste dobili predmešanico s koncentracijo 10 mg/ml.
- **Priprava raztopine za infundiranje:** Vzemite potrebno količino predmešanice in jo injicirajte v vsebnik za infundiranje v skladu z odmerkom zdravila, ki ga mora dobiti bolnik.

Če je za pripravo pripravka uporabljen avtomatičen programski sistem, je treba poskrbeti, da nastavitev sistema dopušča izvek celotne vsebine viala s podlago za prenos v vialo s koncentratom, da bo zagotovljena koncentracija predmešanice 10 mg/ml.

Vir: neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

OMEJITEV INDIKACIJ IN ODMERJANJA METOKLOPRAMIDA

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je sprejel priporočila glede omejitve uporabe zdravil v EU, ki vsebujejo metoklopramid, z namenom zmanjšanja tveganj za potencialno resne nevrološke neželene učinke. Metoklopramid je antiemetik, ki je že vrsto let registriran v vseh državah članicah EU. Pri nas je na voljo v obliki peroralne raztopine in tablet.

Pregled podatkov je potrdil že **znana tveganja za nevrološke neželene učinke**, kot so akutne ekstrapiramidne motnje, nehoteni gibi in tarditivna diskinezija. Z izjemo tarditivne diskinezije se pogosteje pojavljajo pri otrocih. Tveganje za pojav neželenih učinkov je večje pri velikih odmerkih in dolgotrajnem zdravljenju.

CHMP je sprejel naslednja priporočila:

- Metoklopramid se lahko predpisuje **le za kratkotrajno uporabo (do 5 dni)**. Njegova uporaba pri kroničnih boleznih, kot so gastropareza, dispepsija in ga-

strozofagealni refluks ali kot dodatek pri kirurških in radioloških posegih, ni več dovoljena. Pri odraslih je še vedno indiciran za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee, povzročene z radioterapijo, zakasnele navzee (in ne akutne), povzročene s kemoterapijo, in bruhanja. Prav tako je indiciran za simptomatsko zdravljenje navzee in bruhanja tudi pri akutni migreni.

- Pri otrocih se lahko metoklopramid uporablja le kot zdravilo drugega izbora za preprečevanje zakasnele, s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja ter za zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja. Uporaba **pri otrocih, mlajših od 1 leta, je kontraindicirana.**
 - Največji dnevni odmerek pri otrocih in odraslih je **0,5 mg/kg telesne mase.**
 - Intravenski odmerek je treba **injicirati počasi, vsaj 3 minute.**
 - Glede na zelo redke primere resnih srčno-žilnih neželenih učinkov metoklopramida, zlasti pri intravenski uporabi, je potrebna **posebna previdnost pri ogroženih skupinah** (starostniki, bolniki z motnjami srčnega prevajanja, nekorigiranimi neravnovesji elektrolitov ali bradikardijo ter pri tistih, ki jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT).
 - Pri bolnikih, ki redno jemljejo metoklopramid, je treba ob naslednjem obisku zdravnika pregledati zdravljenje.
 - Intravenske pripravke s koncentracijo večjo od 5 mg/ml in svečke, ki vsebujejo 20 mg metoklopramida, bodo umaknili s trga EU.
- Priporočila temeljijo na pregledu objavljenih študij in metaanaliz o učinkovitosti metoklopramida ter analiz poročil o domnevnih neželenih učinkih.

Viri: neposredno obvestilo za zdravstvene delavce
Sporočilo za javnost: http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/sporocilo_za_javnost_-_metoklopramid_jul_2013.pdf

NOVA PRIPOROČILA ZA OBLADOVANJE TVEGANJA ZA PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PRI PRIPRAVKIH ŽELEZA ZA INTRAVENSKO UPORABO

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je sprejel mnenje, da so koristi uporabe železovih pripravkov za intravensko uporabo večje od z njimi

povezanih tveganj. Vendar je treba hkrati upoštevati nekatere ukrepe za zmanjšanje tveganja za preobčutljivostne reakcije. Pregled zdravil i. v., ki vsebujejo železo, je sprožila francoska agencija za zdravila po nacionalnem pregledu leta 2010, v katerem so ugotovili tveganje za resne alergijske reakcije, zlasti pri nosečnicah. CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke v zvezi z alergijskimi reakcijami železovih pripravkov za intravensko uporabo iz predkliničnih in kliničnih študij, objavljene literature in iz obdobja trženja. Intravenski železovi pripravki se uporabljajo za zdravljenje pomanjkanja železa in nekaterih anemij, ko peroralna aplikacija ni mogoča ali jo bolnik slabo prenaša.

Vsi železovi pripravki za intravensko uporabo lahko povzročijo **resne preobčutljivostne reakcije**, ki so lahko smrtne. CHMP priporoča naslednje ukrepe:

- Železovih pripravkov za intravensko uporabo se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo za učinkovino, sam pripravek ali katero koli pomožno snov in tudi ne bolnikom s hudo preobčutljivostjo za druge parenteralne železove pripravke.
- Tveganje za preobčutljivost je povečano pri bolnikih z znanimi alergijami (vključno z alergijami na zdravila) in pri bolnikih z imunskimi ali vnetnimi stanji (npr. sistemski lupus eritematosus, revmatoidni artritis), pa tudi pri bolnikih s hudo astmo, ekcemom ali drugo atopično alergijo. Tem bolnikom se sme intravenske železove pripravke dati samo, če prednosti jasno odtehtajo potencialno tveganje.
- Da bi bilo tveganje čim manjše, je treba železove pripravke za intravensko uporabo dajati v skladu z navodili za odmerjanje in načini uporabe, opisanimi v informacijah, ki so priložene posameznemu pripravku.
- Potrebno je skrbno spremljanje bolnikov pri vsakem odmerjanju. Preobčutljivostna reakcija se lahko pojavi tudi pri bolniku, ki se na testni odmerek ni odzval ali pri predhodnih odmerjanjih ni kazal alergijskih znakov. **Uporaba testnih odmerkov se ne priporoča več.**
- Bolnike je treba skrbno spremljati vsaj 30 minut po vsakem odmerjanju. Nadzor lahko izvajajo le zdravstveni delavci, usposobljeni za prepoznavanje in ukrepanje ob pojavu anafilaktične in anafi-

laktoidne reakcije. Na voljo mora biti tudi ustreza oprema za oživljanje.

Pri pojavu preobčutljivostne reakcije se zdravljenje takoj prekine in uvede drugo ustrezno.

Bolnike je treba obvestiti o tveganjih, povezanih z zdravljenjem, ter tem, da morajo ob pojavu simptomov preobčutljivostne reakcije (omotica, otekanje obraza in oteženo dihanje) nemudoma poklicati zdravstvenega delavca.

Intravenskih pripravkov železa se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če to ni nujno potrebno. Zdravljenje mora biti omejeno na drugi ali tretji trimester, le če koristi jasno odtehtajo možna resna tveganja za plod, kot sta anoksija in fetalna stiska.

Viri: Objava EMA: http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Objava20130702_Zelezo.pdf

Poročilo o oceni:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150771.pdf in

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150773.pdf

NOVA KONTRAINDIKACIJA ZA UPORABO ZDRAVILA VALDOXAN (AGOMELATIN) IN OPOMNIK GLEDE POMEBNOSTI SPREMLJANJA DELOVANJA JETER

Agomelatin (zdravilo Valdoxan) je odobren za zdravljenje epizod hude depresije pri odraslih bolnikih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zdravstvene delavce z neposrednim obvestilom ponovno opozoril na pomembnost spremljanja delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Valdoxan. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Valdoxan, **so poročali o primerih poškodbe jeter, vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom ali transplantacijo jeter pri bolnikih z dejavniki tveganja za poškodbo jeter, povečanih jetrnih encimov nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, hepatitisu in zlatenici.** Večina se jih je pojavila v prvih mesecih zdravljenja. Pojav poškodb jeter je bil večinoma hepatocelularen. Ko so pri teh bolnikih zdravilo Valdoxan ukinitili, so se aminotransferaze v serumu običajno vrstile na normalne vrednosti.

Agomelatin, kontraindiciran pri bolnikih z jetrno okvaro, kot sta ciroza ali aktivna bolezen jeter.

Agomelatin je kontraindiciran tudi pri bolnikih, ki imajo aminotransferaze povečane nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Izvajati je treba teste delovanja jeter pri vseh bolnikih, ki prejemajo agomelatin, in zdravljenje takoj ukiniti, če se pojavijo simptomi in znaki poškodbe jeter. Bolnike je treba obvestiti o simptomih možne poškodbe jeter in jim svetovati, naj, če se pojavijo, takoj prenehajo jemati agomelatin ter nujno poiščejo pomoč zdravnika.

Starejši bolniki ≥ 75 let

Učinkovitost in varnost agomelatina (25–50 mg/dan) sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (< 75 let). **Pri bolnikih ≥ 75 let pomembnega učinka niso dokazali.** Agomelatin se zato pri bolnikih, starih 75 let ali več, ne sme uporabljati.

Tveganje za povečanje aminotransferaz pri bolnikih, ki jemljejo agomelatin, je bilo znano od pridobitve dovoljenja za promet februarja 2009. Pregled podatkov iz kliničnih študij je pokazal, da so bila povečanja aminotransferaz (> 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) opažena pri bolnikih, zdravljenih z agomelatinom, predvsem pri tistih, ki so prejeli 50 mg odmerka (2,5 % v primerjavi z 1,4 % pri 25 mg odmerku). Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z agomelatinom v vsakodnevni zdravniški praksi, so se po povečanju odmerka pojavili vplivi na jetra. Ker priporočil v informacijah o zdravilu niso strogo upoštevali (spremljanje delovanja jeter, dejavniki tveganja za poškodbo jeter), je Evropska agencija za zdravila sklenila, da **koristi agomelatina odtehtajo tveganja, če se vzpostavijo nadaljnji ukrepi za zmanjšanje tveganja.**

Predpisovalce je zato imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opozoril na **izvajanje testov delovanja jeter** pri vseh bolnikih, ki prejemajo agomelatin:

- na začetku zdravljenja,
- periodično po 3 tednih, 6 tednih (na koncu akutne faze), 12 tednih, 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze),
- ob povečanju odmerka v enakih časovnih razmikih kot ob uvedbi zdravljenja,
- vedno, kadar je to klinično indicirano.

Če se pri katerem koli bolniku pojavi povečanje aminotransferaz v serumu, je treba teste delovanja jeter ponoviti v 48 urah.

Agomelatin je kontraindiciran pri bolnikih z jetno okvaro, kot sta ciroza ali aktivna bolezen jeter.

Vir: neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

OBJAVA PRIPOROČIL PRAC O VARNOSTNIH SIGNALIH

Varnostni signal je podatek o neželenem učinku zdravila, ki izvira iz enega ali več virov in nakazuje novo morebitno vzročno povezanost ali nov vidik znane vzročne povezanosti med neželenim učinkom in učinkovino (zdravilom). Prisotnost varnostnega signala še ne pomeni, da je neželeni učinek povzročilo obravnavano zdravilo. Lahko je simptom druge bolezni ali pa ga je povzročilo drugo zdravilo, ki ga jemlje bolnik. V obravnavi varnostnega signala se ugotovi, ali obstaja vzročna povezanost med zdravilom in neželenim učinkom.

Obravnava varnostnih signalov je del rutinskih aktivnosti farmakovigilance in je bistvena pri zagotavljanju posodobljenih podatkov o koristih in tveganjih zdravila. Podatke, ki lahko sprožijo varnostni signal, zbirajo iz različnih virov, na primer iz spontanih poročil o neželenih učinkih (poročila, ki jih pošljejo neposredno zdravstveni delavci in bolniki/uporabniki), iz kliničnih preizkušanj in znanstvene literature. Kakršen koli signal je treba nato ovrednotiti in zbrati ter oceniti vse informacije, vključno s podatki o izpostavljenosti zdravilu, ugotavljanjem dejavnikov tveganja in oceno pogostnosti. Glede na ugotovitve nato sprejmejo odločitve o nadaljnjih regulatornih ukrepih.

EMA po vsakem zasedanju Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) oziroma Skupine za usklajevanje CMDh na spletni strani objavi seznam vseh signalov in sprejetih priporočil, ki jih je obravnaval PRAC na svojem zadnjem zasedanju. Poleg tega je objavljen tudi zbirni seznam signalov od septembra 2012.

Podatki o varnostnih signalih so objavljeni na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c

OMEJITEV UPORABE ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO DOMPERIDON

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je zaključil pregled zdravil, ki vsebujejo učinkovino domperi-

don in priporoča spremembo pri uporabi letih v celotni Evropski uniji (EU) tudi v primerih, ko je indikacija za predpis lajšanje simptomov slabosti in bruhanja ter meni, da je potrebno omejiti ter skrbno prilagoditi odmerjanje glede na telesno maso, če je zdravilo odobreno za zdravljenje otrok. Zmanjšanje priporočenega odmerka in trajanja zdravljenja sta ključna ukrepa za zmanjšanje tveganja.

Zdravila, ki vsebujejo učinkovino domperidon so pridobila dovoljenje za promet (DzP) po nacionalnem postopku v posameznih državah članicah EU za zdravljenje slabosti in bruhanja različnih vzrokov (v nekaterih državah članicah tudi za zdravljenje otrok) ter za lajšanje simptomov kot so napenjanje, nelagodje in zgaga.

Pregled učinkovine domperidon je bil narejen na zahtevo belgijskih pristojnih organov za zdravila zaradi zaskrbljujočih učinkov na srce. Domperidon v farmacevtskih oblikah za injiciranje je bil leta 1985 umaknjen s trga zaradi tovrstnih neželenih učinkov. Resni neželeni učinki na srce, vključno s podaljšanjem intervala QT in aritmijami so bili predhodno že ocenjeni s strani delovne skupine za farmakovigilanco pri EMA (PhVWP). Leta je leta 2011 svetovala posodobitev podatkov o zdravilih, ki vsebujejo domperidon, v smislu opisa potencialnega tveganja in vključitev opozorila, da je potrebna previdnost pri predpisovanju, če gre za bolnike z določenimi srčnimi boleznimi. Ukrepom navkljub so še naprej poročali o težavah s srcem pri bolnikih, ki so prejeli domperidon in PRAC je bil zato naprošen, da ponovno oceni, ali koristi še vedno odtehtajo tveganja, če se zdravila, ki vsebujejo domperidon, uporabljajo znotraj trenutno odobrenih okvirov. PRAC priporoča, naj zdravila, ki vsebujejo domperidon, ostanejo dostopna na trgu in naj se še naprej uporabljajo v državah članicah EU za lajšanje simptomov slabosti in bruhanja, vendar naj priporočeni odmerek ne preseže 10 mg do največ trikrat na dan peroralno za odrasle in adolescente težje od 35 kg. Pri teh bolnikih se lahko uporablja zdravilo tudi v obliki svečk 30 mg do največ dvakrat na dan. V primeru, da je zdravilo odobreno za zdravljenje otrok in adolescentov lažjih od 35 kg, je priporočeni odmerek 0,25 mg na kg telesne mase do največ trikrat na dan. V primeru tekočih farmacevtskih oblik mora biti zdravilo priložen primeren merilni pripomoček za določitev točnega odmerjanja glede na

telesno maso. Zdravil z domperidonom naj se ne uporablja več kot en teden.

PRAC nadalje priporoča, naj se domperidon ne uporablja več za zdravljenje drugih stanj kot so napenjanje ali zgaga. Ne sme se ga uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jetrne funkcije ali pri bolnikih, ki imajo obstoječe motnje električne aktivnosti srca ali srčnega ritma oz. pri tistih, ki imajo povečano tveganje za tovrstne zaplete. Poleg tega se ga ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki imajo bodisi podoben učinek na srce bodisi zavirajo metabolizem domperidona v telesu ter s tem povečajo tveganje za neželene učinke. V skladu s temi priporočili bodo posodobljeni povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Farmacevtske oblike za peroralno uporabo, ki vsebujejo 20 mg domperidona in svečke z 10 ali 60 mg domperidona se več ne priporočajo in naj se umaknejo s trga. Enako velja za zdravila, ki vsebujejo kombinacije domperidona in cinarizina (antihistaminik).

Priporočila odbora temeljijo na skrbni oceni vseh razpoložljivih dokazov učinkovitosti in varnosti domperidona iz objavljenih študij in ocen, poročil o neželenih učinkih, postmarketinških študij in podatkov zunanjega izvora.

Domperidon je glede na podatke bil očitno povezan z malo povečanim tveganjem za potencialno življenje ogrožajoče neželene učinke na srce. Najpogosteje je to vidno pri bolnikih starejših od 60 let, ki so prejeli dnevne odmerke več kot 30 mg in pri tistih, ki so sočasno jemali zdravila bodisi s podobnim učinkom na srce bodisi z zaviralnim učinkom na metabolizem domperidona. PRAC je zaključil, da sta zmanjšanje priporočenega odmerka in trajanja zdravljenja ključna ukrepa za zmanjšanje tveganja.

Odbor je obenem opozoril, da so podatki o učinkovitosti zdravljenja z domperidonom pri otrocih oziroma pri uporabi svečk kljub dolgotrajni uporabi učinkovine omejeni in je zahteval nadaljnje študije.

Priporočila PRAC bodo posredovana v obravnavo Skupini za usklajevanje CMD(h) pri EMA (22. 24. april 2014).

Vir: Objava EMA:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c