



## VSEBINA

### Bioidentični hormoni

#### Kreme z bioidentičnim progesteronom

#### Pomanjkanje zdravil - kako ga občutimo?

#### Nove informacije o zdravilih

## BIOIDENTIČNI HORMONI

*Lucija Vrabič Dežman, dr. med,  
specialistka ginekologije in porodništva  
Zdravstveni dom Kranj*

### Uvod

Menopavza je zadnja menstruacija v življenju ženske in v razvitem svetu nastopi po petdesetem letu. V jajčnikih prenehajo zoreti spolne celice, hkrati se zmanjšuje tudi tvorba spolnih hormonov. Med temi je pomemben estrogen in prav njegovo pomanjkanje lahko povzroči številne težave in obolenja (1).

Najbolj znane so kratkoročne posledice pomanjkanja estrogena: motnje menstrualnega cikla in klasični klimakterični simptomi. Ženske pestijo vročinski valovi z obilnim znojenjem, pospešeno utripanje srca, nespečnost, utrujenost, razdražljivost, brezvoljnost, glavoboli. Po več letih se pojavijo spremembe na dojkah, koži, laseh in nohtih. Spremembe na nožnici in sečnici pa vodijo v pogosta vnetja sečil in boleče spolne odnose. Upada tudi spolna želja. Med dolgoročne posledice pomanjkanja estrogena pa uvrščamo srčno-žilna obolenja in osteoporozo (2).

### Hormonsko zdravljenje

Izraz hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je zamenjal novejši izraz – hormonsko zdravljenje (HZ), ki je dolga desetletja ženskam pomagalo učinkovito odpravljati klimakterične težave in izboljševati kakovost življenja.

Bistvo hormonskega zdravljenja (HZ) je dodajanje estrogena. Samo estrogen pa lahko predpisujemo le ženskam, ki nimajo maternice oz. smo jim jo zaradi različnih bolezenskih stanj operativno odstranili. Priporočljiv je najmanjši možni odmerek, ki še učinkovito odpravi težave in obenem povzroča najmanj neželenih učinkov.

Progestogeni so dodani le za zaščito endometrija, za preprečevanje hiperstimulacije, ki lahko vodi v razvoj endometrijskega karcinoma. Več desetletij so uporabljali sintezne progesterone v različnih odmerkih (3), saj naravni progesteron zaradi neugodnih farmakokinetičnih lastnosti ni bil uporaben. Za klinično

uporabo pa je postal primeren šele v mikronizirani obliki, ki je zagotovila boljšo absorpcijo po peroralni uporabi, boljšo biološko uporabnost in podaljšan čas inaktivacije.

Zamisel, da bi za odpravo klimakteričnih težav uporabljali samo progesterogen, ni nova. Že pred nekaj desetletji so tak način lajšanja težav svetovali ženskam, pri katerih je bila uporaba estrogena kontraindicirana (4). Te raziskave so potekale le krajša obdobja, ugotavljali pa so zgolj odpravo vročinskih valov, vpliva na druge organske sisteme pa niso raziskovali. Tudi izsledkov dolgotrajnejših raziskav nimamo. Pozneje pa je ideja o progesteronski kremi kot čudežnem zdravilu za vse ženske težave razširil zdravnik John M. Lee, ki klimakteričnih težav ni pripisal pomanjkanju estrogena, ampak relativnemu pomanjkanju progesterona po menopavzi (5).

Ugotovitve nekaterih raziskav sicer potrjujejo učinkovito odpravljanje težav z 20 mg mikroniziranega progesterona v kremi (6), a za zaščito endometrija so taki odmerki premajhni. Ocenjujejo, da bi bil potreben odmerek progesterona v kremi vsaj 80 mg na dan, kar ustreza 200 mg peroralnega mikroniziranega progesterona (7).

### Bioidentični hormoni

V ZDA so leta 2002 predčasno končali raziskavo Women's Health Initiative (WHI). Njeni izsledki so pokazali večje tveganje za nekatere vrste raka in srčno-žilne bolezni pri uporabnicah HZ. Ženske so ti podatki prestrašili, izgubile so zaupanje v svoje zdravnike in uveljavljeno hormonsko zdravljenje. Začele so iskati drugačne možnosti lajšanja klimakteričnih težav.

Pojavil se je nov, marketinški pojem »bioidentični«  
hormoni (BH). Poimenovanje ne sloni na znanstvenih dokazih in nima enotne, standardizirane definicije (8), kar je težava tako za zdravnike kot pacientke. Ženske, ki od svojih zdravnikov zahtevajo bioidentične hormone, imajo različna pričakovanja. Denimo, da so nekaj naravnega (ne umetnega), sproti pripravljenega/ izdelanega (ne tovarniško izdelanega), iz rastlinskih virov in da so po kemijski sestavi enaki človeškemu telesu.

Medicinska stroka pa kot bioidentične hormone poimenuje le tiste s popolnoma enako

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

kemijsko in molekularno zgradbo kot hormoni, ki se tvorijo v človeškem telesu (npr. estradiol, estriol, estron, progesteron, testosteron ...). Ta definicija pa se ne nanaša na izdelavo, vir sestavin ali oblike vnosa pripravka v človeško telo (9).

Poznamo več načinov pridobivanja steroidnih hormonov. Konjugirani konjski estrogeni so preprosto izluženi iz urina brejih kobil. Ustrezajo definiciji naravnih in identičnih hormonov, vendar so enaki konjskim in ne človeškimi hormonom.

Tudi v rastlinah so odkrili nekatere spolne hormone (10), a so njihove koncentracije tako nizke, da nikjer na trgu ni hormonskega pripravka, ki bi vseboval take steroidne hormone.

Iz rastlin lahko pridobimo steroidne hormone iz prekurzorjev po celem nizu kemičnih reakcij. Postopek imenujemo polsinteza. Lahko pa uporabimo tudi popolno sintezo, npr. iz nafte. S tega postopka pridobljeni hormoni imajo popolnoma enako stereochemijsko zgradbo kot naravni, telesu lastni hormoni, zato imajo povsem enake biološke aktivnosti. Razlikovanje med obema skupinama steroidnih hormonov je težavno, potrebni so natančni analitični postopki (11).

BH so prisotni tako v registriranih oblikah HZ kot magistralnih pripravkih. Na ameriškem trgu je dolga leta v zdravljenju za HNZ prevladoval estrogen, pridobljen iz urina brejih kobil – konjugiran konjski estrogen, ki po izvoru in sestavi ni enak človeškemu. V Evropi, vključno s Slovenijo, se zdravljenje s to obliko nikoli ni uveljavilo. Uporabljamo popolnoma enak estradiol, kot je tisti v človeškem telesu. Na voljo je v različnih oblikah registriranih zdravil za HNZ samostojno ali v kombinaciji s sintetičnimi progestogeni. V tujini je registriran tudi progesteron, popolnoma identičen istoimenskemu hormonu v človeškem telesu.

### **Bioidentični hormoni v obliki magistralnih zdravil**

Tak način predpisovanja se je uveljavil v ZDA, kjer magistralne pripravke s spolnimi hormoni izdelujejo lekarne. Različne spolne hormone kombinirajo v različnih razmerjih in jih izdelujejo v različnih oblikah: krema, gel, globula, svečka, podjezična tableta itd. Ženskam jih predpišejo zdravniki, farmacevti pa izdelajo v skladu z izdanim receptom.

Tako v magistralnih sestavljenih pripravkih z BH najdemo estron (E1), estradiol (E2), estriol (E3) in progesteron, enake sestavine, kot jih vsebujejo uveljavljene, registrirane oblike HZ, večkrat pa tudi testosteron in dehidroepian-

drosteron (DHEA), čeprav uradno njuna uporaba zaradi možnih neželenih učinkov pri zdravih ženskah ni dovoljena (12).

Proizvajalci trdijo, da nadomeščajo ženske naravne hormone z mešanjem E3, E2 in/ali E1 v takem razmerju, da pripravki vsebujejo ravno toliko hormonov, kolikor jih posameznica potrebuje (12). V resnici pa so ti magistralni pripravki BH sestavljeni po načelu »ena velikost za vse« in razmerje različnih estrogenov v njih ni določeno v ustreznih kliničnih raziskavah.

Bioidentični hormoni v peroralnih magistralnih pripravkih so v ZDA največkrat pripravljani kot Bi-est (80 % estriola in 20 % estradiola) ali Tri-est (80 % estriola, 10 % estradiola in 10 % estrona). Razmerje temelji zgolj na domnevi, da največji delež najšibkejšega estrogena, estriola (E3), avtomatično pomeni za uporabnice največjo varnost, čeprav ima estriol za zdaj dovolj klinično zanesljivih podatkov le za eno indikacijo, zdravljenje urogenitalnih težav, v velikem odmerku pa lahko povzroča hipertrofijo endometrija (7).

Ženske so tudi prepričane, da dobijo z magistralnimi pripravki BH manj hormonov kot z uveljavljenimi oblikami HZ. Vendar to ne drži, saj so odmerki estrogena povsem primerljivi (12), problematičen pa je lahko odmerek progesterona, običajno je premajhen, da bi ustrezno zaščitil endometrij pred hiperplazijo.

Tudi zamisel o določanju koncentracije hormonov kot izhodišče za hormonsko zdravljenje je vprašljiva, saj koncentracije hormonov v slini in serumu niso v sorazmerju s koncentracijo istega hormona v tkivu in klimakterične težave niso v sorazmerju s koncentracijo hormonov v slini/plazmi.

Individualno zdravljenje na podlagi laboratorijskih meritev je potrebno in smiselno samo za določeno vrsto zdravil, kamor pa spolni hormoni ne sodijo. Ključne meritve hormonov so torej strokovno neutemeljene in lahko zavajajo bolnice, vzbujajo lažen občutek, da bo z meritvami možna diagnoza, ki bo zagotavljala individualno obravnavo.

Delovanje enake količine hormona je lahko pri različnih ljudeh povsem različno, ker je odvisno od občutljivosti receptorjev za ta hormon. Občutljivost receptorjev se od človeka do človeka lahko močno razlikuje in je genetsko pogojena.

### **Zahteve za uradno registrirana zdravila za zdravljenje menopavznih težav**

V ZDA nad kakovostjo zdravil bedi Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA), v Ev-

ropski uniji pa Evropska agencija za zdravila (EMA) in nacionalne agencije za zdravila (v Sloveniji je to Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke – JAZMP). Enaki pogoji kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil veljajo za vse članice EU, vključno s Slovenijo.

Postopek registracije in odobritve zdravila za zdravljenje menopavznih težav temelji na izsledkih randomiziranih, prospektivnih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskav. Šele ko zdravilo zadosti vsem predpisanim merilom, je odobreno za zdravljenje klimakteričnih težav. Zahteve za odobritev progestogenov pa so še bolj zapletene. Proizvajalec mora izvesti eno- do dveletno raziskavo, ki dokaže učinkovito preprečevanje endometrijske hiperplazije z izbranim progestogenom.

Paradokso pa to za BH v ZDA ne velja. Čeprav nekateri zagovarjajo stališče, da bi morali vse pripravke, ki imajo drugačno vsebnost spolnih hormonov kot uradno dovoljena, registrirana zdravila, obravnavati kot nova zdravila in bi morala prestopiti vse zahtevane faze predkliničnih in kliničnih testiranj, ki potrdijo ustreznost in varnost vsakega novega zdravila v humani medicini, je v ZDA popolnoma drugače.

Lekarniško izdelanih pripravkov z BH ne kontrolira FDA, kreme z BH pa so od leta 1994 uvrščene celo med prehranska dopolnila oz. kozmetiko in so tako brez kakršnega koli ustreznega nadzora.

FDA je leta 2006 izvedla vzorčno kontrolo nad kakovostjo magistralnih zdravil in več kot polovica vzorcev BH ni prestala analitičnih testov. Ugotovili so premajhen ali prevelik odmerek učinkovine, odkrili pa so tudi kontaminacije z različnimi kemičnimi snovmi in bakterijami. Po dostopnih podatkih je bilo v ZDA med letoma 1990 in 2005 približno 240 resnih neželenih učinkov/smrti zaradi nepravilno izdelanih magistralnih pripravkov. Ker lekarne v primeru magistralnih pripravkov z BH niso dolžne nikomur poročati o neželenih učinkih, je bilo v resnici lahko takih primerov še veliko več (14).

### **Vloga medicinske stroke pri uporabi zdravil z bioidentičnimi hormoni**

Različna strokovna združenja po svetu so se odzvala na uporabo in nekorektno reklamiranje bioidentičnih hormonov (13). Oktobra leta 2006 je ameriško združenje endokrinologov objavilo strokovno stališče, naj FDA regulira vse hormone, z bioidentičnimi vred, ne glede na kemijsko sestavo ali metodo izdelave. Zahtevali so reguliranje vsaj nasled-

njih področij: kontrola čistosti in ustreznosti odmerkov; obvezno poročanje proizvajalcev o neželenih učinkih (NU); vzpostavitev registra poročanja NU za vsa hormonska zdravila in/ali pripravke; vključitev enakih opozoril za paciente na magistralnih hormonskih pripravkih glede nevarnosti uporabe kot na registriranih zdravilih (15).

Spomladi leta 2012 smo tudi slovenski ginekologi in endokrinologi objavili strokovno stališče o BH v stanovski reviji Isis (16) in tudi v številnih medijih. Opozorili smo, da naslednje trditve ne držijo:

- bioidentični hormoni so po sestavi bolj podobni hormonom, ki se tvorijo v človeškem telesu, kot hormoni v registriranih zdravilih za hormonsko zdravljenje (HZ);
- bioidentični hormoni so bolj naravni kot enaki hormoni v registriranih oblikah HZ;
- z merjenjem hormonov (v slini, krvi ...) lahko za vsako bolnico posebej določimo njen hormonski status in njene hormonske potrebe;
- z merjenjem hormonov (v slini, krvi ...) individualno prilagodimo odmerke bioidentičnih hormonov;
- bioidentični hormoni so učinkovitejši kot hormoni v registriranih oblikah HZ;
- bioidentični hormoni so varnejši kot istoimenski hormoni v registriranih oblikah HZ;
- multicentrična raziskava o bioidentičnih hormonih bi odgovorila na vsa vprašanja v zvezi z njihovo rabo;
- magistralni (lekarniški) bioidentični hormoni so boljši kot hormoni v uveljavljenih registriranih oblikah HZ.

Omenjena zavajajoča stališča so kot strokovno neutemeljena in neprimerna prepoznala naslednja strokovna združenja: Združenje za ambulantno ginekologijo – SZD, Slovensko menopavzno društvo, Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije, Razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo ter Strokovni kolegij Kliničnega oddelka za endokrinologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana.

## Sklep

Zanimanje uporabnic za BH se nadaljuje. Naloga zdravnikov in farmacevtov pa je posredovanje korektnih informacij strokovni in laični javnosti. Le tako lahko preprečimo ne nadzorovano rabo hormonov in možnih škodljivih posledic, ki so jih ginekologi že opazili pri nekaterih uporabnicah teh nepreverjenih pripravkov.

## Vir

1. Burger H, G, Hale G, E, Robertson D, M, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on

findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project Human Reproduction Update; Vol. 13 (6): 559–565.

2. Meden Vrtovec H. Hormonsko nadomestno zdravljenje v klimakteriju. V: Meden Vrtovec H, ur. Zdravljenje s hormoni v ginekologiji in andrologiji. UKC Ljubljana, Slovensko društvo za reproduktivno medicino: Tiskarna Ljubljana, 2002: 99–112.
3. Schindler A, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestin. *Maturitas* 2003; 64S1: S7–S16.
4. Rowe T. Hormone replacement therapy: What is available now, and what is on the horizon. *BCMJ*. Vol. 43 (9): 521–526.
5. Fugh-Berman A, Bythrow J. Bioidentical Hormones for Menopausal Hormone Therapy: Variation on a Theme. *JGIM* 2007; 22: 1030–1034.
6. Leonetti HB, Longo S, Anast JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*. 1999 Aug; 94 (2): 225–228.
7. Fugh-Berman A, Bythrow J. Bioidentical Hormones for Menopausal Hormone Therapy: Variation on a Theme. *JGIM* 2007; 22: 1030–1034.
8. Rosenthal MS. The Wiley Protocol: an analysis of ethical issues. *Menopause* 2008; 15: 1014–1022.
9. Files J, Ko M, Pruthi S. Bioidentical Hormone Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011 July; 86(7): 673–680.
10. Amin E et al. Isolation of estrone from moghat roots and from pollen grains of egyptian date palm. *Phytochemistry*. 1969, Vol 8(1): 295–297.
11. Bhavnani B, Stanczyk F. Misconception and Concerns about Bioidentical Hormones Used for Custom-Compounded Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; Vol. 97(3): 756–759.
12. Boothby L. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004. Vol 11(3): 356–367.
13. Understanding the Controversy: Hormone Testing and Bioidentical Hormones. Proceedings from the Postgraduate Course presented prior to the 17th Annual Meeting of The North American Menopause Society October 11, 2006 Gaylord Opryland Hotel Nashville, Tennessee. Dostopno na: <http://www.menopause.org/publications/clinical-practice-materials/bioidentical-hormone-therapy/nams-postgraduate-course>
14. Science-Based Medicine »Bioidentical Hormones« Dostopno na: <http://www.sciencebasedmedicine.org/index.php/bioidentical-hormones/>
15. The Endocrine Society. Bioidentical Hormones. Position Statement. Dostopno na: [http://www.endo-society.org/publicpolicy/policy/upload/BH\\_Position\\_Statement\\_final\\_10\\_25\\_06](http://www.endo-society.org/publicpolicy/policy/upload/BH_Position_Statement_final_10_25_06)
16. Vrabčič Dežman L, Meden Vrtovec H, Geršak K, Pfeifer M, Kocjan T, Pinter B. Zmote in resnice o bioidentičnih hormonih. *Strokovna revija Isis* 2012; 8–9: 66–69.

## KREME Z BIOIDENTIČNIM PROGESTERONOM

Mag. Barbara Razinger, mag. farm.  
Javna agencija RS za zdravila  
in medicinske pripomočke

**Kreme, ki vsebujejo bioidentični progesteron<sup>1</sup>, se razvrščajo med zdravila in smejo biti v prometu le, če izpolnjujejo pogoje Zakona o zdravilih. Uporaba tovrstnih krem brez ustreznega zdravniškega nadzora je za zdravje ljudi tvegana.**

Izdelkov, ki vsebujejo rastlino divji jam (*Dioscorea villosa* L.) (angl. wild yam), ekstrakt iz nje ali izolirano sestavino tega ekstrakta diosgenin, se ne sme predstavljati niiti prodajati kot progesteronske izdelke in z lastnostmi ter učinki, ki jih ima progesteron, ker to ni ustrezno znanstveno utemeljeno in je predstavljanje izdelkov, ki po Zakonu o zdravilih ne

veljajo za zdravila, z lastnostmi za zdravljenje in preprečevanje bolezni prepovedano.

Progesteron je naravni steroid, ki ga izločajo jajčniki, placenta in nadledvična žleza. Če je v telesu dovolj estrogena, pride endometrija pod vplivom progesterona iz proliferativne v sekretorno fazo. Progesteron je potreben za povečanje sprejemljivosti endometrija za implantacijo zarodka. Po implantaciji progesteron vzdržuje nosečnost.

Kot zdravilo ga uporabljajo pri motnjah menstrualnega ciklusa, pri raku endometrija, za vzdrževanje nosečnosti pri pacientkah s tveganjem za splav in za podporo rumenemu telescu kot del postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo pri zdravljenju neplodnih žensk (1, 2).

Uporabljajo ga tudi v zdravilih za hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za odpravljanje simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah po več kot enem letu po menopavzi in preprečevanje osteoporoze pri pomenopavznih ženskah, ki imajo povečano tveganje za zlome kosti in ne prenašajo drugih zdravil, odobrenih za preprečevanje osteoporoze, ali imajo kontraindikacije zanje. Ciklično dodajanje progestogena vsaj 12 dni na mesec med 28-dnevnim ciklusom ali stalno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje pri ženskah, ki nimajo odstranjene maternice, prepreči povečano tveganje, ki je povezano s samo estrogenskim HNZ (1, 3).

Progesterona ne smejo uporabljati preobčutljivi zanj, ki imajo nediagnosticirano vaginalno krvavitev, zadržani splav ali ektopično nosečnost, hude motnje v delovanju jeter ali hudo bolezen jeter, raka dojke ali genitalnega trakta oz. sum nanj, aktivno arterijsko ali vensko tromboembolijo oz. hud tromboflebitis, ali prisotnost katerega od teh stanj v anamnezi ter porfiriji. Progesteron moramo nehati uporabljati, če obstaja sum na prisotnost katerega od naslednjih stanj: miokardni infarkt, cerebrovaskularna bolezen, arterijska ali venska tromboembolija (venska tromboembolija ali pljučna embolija), tromboflebitis ali retinalna tromboza. Previdnost je potrebna pri uporabi progesterona pri bolnicah z blagimi do zmernimi motnjami v delovanju jeter. Bolnice z depresijo v anamnezi je nujno skrbno spremljati. Če se simptomi depresije poslabšajo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Ker lahko progesteron povzroči določeno stopnjo zastajanja vode, moramo pozorno spremljati stanja, na katera lahko to vpliva (npr. epilepsija, migrena, astma, motnje v delovanju srca ali ledvic) (1, 2).

<sup>1</sup> Bioidentični hormoni so po sestavi in delovanju identični (enaki) endogenim človeškim hormonom.

Pri majhnem številu bolnic, ki so jemale zdravila s kombinacijo estrogena in progesterona, so opazili zmanjšanje občutljivosti za inzulin in s tem tudi tolerance za glukozo. Mehanižem tega zmanjšanja ni znan. Zato je treba bolnice s sladkorno boleznijo v času zdravljenja s progesteronom skrbno spremljati. Uporaba spolnih steroidnih hormonov lahko poveča tveganje za pojav retinalnih žilnih lezij. Za preprečevanje tovrstnih zapletov je potrebna previdnost pri uporabnicah, starejših od 35 let, kadilkah in tistih z dejavniki tveganja za aterosklerozo. Uporabo je treba prekiniti pri pojavu prehodnih ishemičnih dogodkov, nenadnih hudih glavobolov ali motenj vida, ki so povezani s papilarnim edemom ali z retinalno krvavitvijo. Nenadna prekinitev zdravljenja s progesteronom lahko povzroči povečan občutek tesnobe, slabo razpoloženje in povečano občutljivost za konvulzije (1, 3).

Progesteron lahko povzroči gastrointestinalne motnje, spremembo teka in telesne mase, zadrževanje telesnih tekočin, edeme, akne, kloazmo (melazmo), alergijske kožne reakcije, urtikarijo, depresijo, spremembe na prsih, vključno z ginekomastijo, spremembe libida, izgubo las, hirutizem, utrujenost, omotičnost in nespečnost, povišano telesno temperaturo, glavobol, simptome, podobne predmenstrualnemu sindromu, spremenjen menstrualni cikel ali neredne menstrualne krvavitve, anafilaksijo, spremembe v profilu maščob, spremembe jetrnih testov in zlatenico (1).

Iz navedenega je razvidno, da je uporaba progesterona in drugih hormonov brez ustreznega zdravniškega nadzora za zdravje ljudi tvegana.

Progesteron je lahko pridobljen sintezno s sodobnimi tehnološkimi postopki ali polysintezno iz naravnih virov (npr. diosgenina, stigmasterola), ki se jih v laboratoriju v nizu kemijskih reakcij popolnoma spremeni. Diosgenin lahko pridobivajo iz ekstrakta gomolja rastline, ki jo angleško imenujejo wild yam (divji jam), stigmasterol pa je saponin iz soje (4). Progesteron, pridobljen iz naravnih virov, predstavljajo kot bioidentični hormon.

**Končna sestava hormona je ne glede na način pridobivanja identična, zato glede lastnosti, učinkovanja in neželenih učinkov ni razlik med progesteronom, ki je pridobljen sintezno s sodobnimi tehnološkimi postopki, in pridobljenim polysintezno iz naravnih virov in se ga predstavlja kot bioidentični progesteron (5).**

O zavajajočih predstavvah in zdravju škodljivih učinkih »bioidentičnih« hormonov so se

izrekla slovenska in tuja zdravniška združenja ter regulativni organi (5, 6).

### **Kreme z divjim jamom (*Dioscorea villosa* L.) (angl. wild yam)**

Divji jam (*Dioscorea villosa* L.) (angl. wild yam) je rastlina, ki spada med vrste dioskorej (*Dioscorea* spp.) in raste v Severni in Srednji Ameriki ter Aziji. Uporablja se njena korenina (7).

Veliko zavajajočih in neresničnih informacij o pozitivnih učinkih te rastline se pojavlja predvsem na spletu. Najdemo tudi navedbe, da vsebuje (bioidentične) hormone, kot sta progesteron in dehidroepiandrosteron (DHAE), in da imajo izdelki, ki vsebujejo to rastlino, progesteronu in spolnim hormonom podobne lastnosti. V resnici divji jam ne vsebuje progesterona, DHAE ali katerih koli drugih spojin, ki bi imele učinke, podobne progesteronu ali estrogenu (7).

Te napačne informacije pretežno izvirajo iz dejstva, da so sredi prejšnjega stoletja začeli progesteron laboratorijsko s kemijsko sintezo pridobivati iz sestavine divjega jama, imenovane diosgenin. Progesteron je mogoče polysintezno pridobivati tudi iz soje. Človeško telo pa iz sestavin divjega jama in/ali soje ni sposobno tvoriti spolnih hormonov. Zato so zavajajoče vse navedbe o pozitivnih hormonskih učinkih krem, ki vsebujejo divji jam (7).

V verodostojnih znanstvenih monografijah je navedeno, da ni ustreznih znanstvenih dokazov, da bi divji jam izboljševal oziroma pomagal pri menopavznih simptomih, predmenstrualnem sindromu, osteoporozi, težavah z žolčnikom, bolečih menstruacijah, revmatoidnem artritisu, neplodnosti, menstrualnih motnjah in drugih stanjih (8, 9). Zavajajoče so tudi navedbe o pomlajevalnih učinkih rastline, saj za to ni ustreznih znanstvenih dokazov.

Izdelkov, ki vsebujejo rastlino divji jam, ekstrakt iz nje ali izolirano sestavino tega ekstrakta diosgenin, se ne sme neposredno ne posredno predstavljati niti prodajati kot progesteronske izdelke ter z lastnostmi in učinki, ki jih ima progesteron, ker to ni ustrezno znanstveno utemeljeno in je predstavljanje izdelkov, ki po zakonu ne veljajo za zdravila, z lastnostmi za zdravljenje in preprečevanje bolezni po 8. členu Zakona o zdravilih prepovedano (10). Znanstveno potrjenih učinkov rastline divji jam, ekstraktov iz nje ali izolirane sestavine tega ekstrakta diosgenin ni, kar bi morali zdravstveni delavci upoštevati pri svojem delu in svetovanju pacientom.

#### **Viri:**

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Ed. Pharmaceutical Press 2009: 2058–2137.
2. Centralna baza zdravil. Lutinus. Povzetek glavnih značilnosti. [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazozdr2.nsf/o/63E8AACBD336C4D1C12579EC001FFFD2/\\$File/s010947.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazozdr2.nsf/o/63E8AACBD336C4D1C12579EC001FFFD2/$File/s010947.pdf). Dostop 9. 8. 2013.
3. Centralna baza zdravil. CycloProgynova obložene tablete. Povzetek glavnih značilnosti. [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazozdr2.nsf/o/144C7456CE01F805C12579C2003F5590/\\$File/s009435.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazozdr2.nsf/o/144C7456CE01F805C12579C2003F5590/$File/s009435.pdf). Dostop 9. 8. 2013.
4. Peterson MC. Progestagens, Progesterone Antagonists, Progesterone, and Androgens: Synthesis, Classification, and Uses. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 1995; Vol 38, 4: 813–820.
5. Vrabčič Dežman L, Meden H, Geršak K, Pfeifer M, Kocjan T, Pinter B. Zmote in resnice o bioidentičnih hormonih. *ISIS* 2012, Avg/Sept.
6. U.S. Food and Drug Administration. Bio-Identicals: Sorting Myths from Facts. <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm049311.htm>. Dostop 9. 8. 2013.
7. Wild yam. Health Library. Health and Wellness Information. <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=7e9094f4c2844b3a8f7c867d12b36ee&chunqid=21816>. Dostop 9. 8. 2013.
8. Wild yam. MedlinePlus. A service of the U.S. National Library of Medicine. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/970.html>. Dostop 9. 8. 2013.
9. Wild yam. University of Maryland Medical Center. <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb/wild-yam>. Dostop 9. 8. 2013.
10. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08.

## **POMANJKANJE ZDRAVIL- KAKO GA OBČUTIMO?**

*Asist. Maja Jošt, mag. farm. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik*

V zadnjih nekaj letih se število zdravil, prisotnih na slovenskem tržišču (podobno kot v tujini), precej spreminja. Na eni strani skokovito narašča število generičnih zdravil, na drugi strani pa se soočamo z motnjami v preskrbi oziroma popolnim umikom zdravil s tržišča.

Pomanjkanje ali popolna ukinitve zdravil je posledica bodisi zakasnitve v proizvodnji ali poslovna odločitev imetnikov dovoljenja za promet zaradi previsokih stroškov glede na dobiček.

### **Sporočanje motenj v preskrbi z zdravili**

Čas, ko je imetnik dovoljenja za promet dolžan sporočiti prenehanje opravljanja prometa z zdravilom, je glede na našo zakonodajo zelo kratek, komaj dva meseca (1, 2). 44. člen ZZdr-1: *O začasnem ali stalnem prenehanju opravljanja prometa z zdravilom ali motnjah v preskrbi z zdravilom mora imetnik dovoljenja iz prejšnjega odstavka obvestiti organ, pristojen za zdravila, najpozneje dva meseca pred uveljavitvijo odločitve o prenehanju opravljanja prometa z zdravilom, razen v primeru višje sile (1).*



Tabela 1: Prikaz nekaj primerov pomanjkanja zdravil po učinkovinah v zadnjem letu. SZN (zdravila uvrščena na Seznam nujnih zdravil), IU (zdravila, ki jih morajo klinike interventno uvažati).

	Učinkovina	Indikacija	Komentar posledic
<b>Zdravila, ki jim je prenehala veljavnost dovoljenja za promet</b>			
SZN	<b>benzilpenicilin</b>	Zdravljenje hudih okužb, povzročenih s streptokoki, enterokoki	
	<b>kloksacilin</b>	Stafilokokne okužbe	Povečanje cene (1,5x)
	<b>etambutol</b>	Zdravljenje okužb z M. Tuberculosis	Povečanje cene (3x)
	<b>atropin</b>	Antidot, bradikardija, premedikacija pri anesteziji,...	Sprememba odmerka (1 mg → 0,5 mg)
	<b>metoklopramid iv</b>	Pooperativna slabost in bruhanje, paliativa	
IU	<b>trimetoprim/sulfametoksazol</b>	Za usmerjeno zdravljenje okužb (ko ni možna p.o. terapija)	
	<b>mupirocin</b>	Dekolonizacija nosne sluznice pri MRSA	
	<b>amikacin</b>	Zdravljenje hudih okužb z G- bakterijami	
	<b>danazol</b>	Preprečevanje akutnih napadov pri hereditarnem angioedemu	
	<b>aminofilin iv</b>	Hud akutni bronhospazem	Povečanje cene (7x)
	<b>metildigoksin iv.</b>	Supraventrikularna aritmija Akutno srčno popuščanje	Povečanje cene
Ostalo	<b>morfin v p.o. obliki s podaljšanim sproščanjem</b>	Zmerno hude do močne bolečine	Terapevtski alternativni OKSIKODON, HIDROMORFON, Možnost napake pri menjavi zdravila
<b>Primeri nekaterih motenj v preskrbi z zdravili v zadnjem letu</b>			
	<b>Adrenalin v napolnjeni brizgi</b>	Urgentno zdravljenje akutnih alergijskih reakcij	Prevzem zdravila na Rp v tujini, predvideno pomanjkanje 4 mesece
	<b>10% in 20% razt.manitola</b>	Osmozni diuretik ob aplikaciji citostatikov	Galenski in magistralni pripravki, povečanje cene, interventni uvoz
	<b>azitromicin i.v. (Sumamed)</b>	Za usmerjeno zdravljenje okužb (ko ni možna p.o. terapija),	Interventni uvoz, tuja ovojnina, možnost zamenjave, pomanjkanje 2 meseca
	<b>doksorubicin i.v.</b>	Sistemska onkološko zdravljenje	predvideno pomanjkanje 9 mesecev
	<b>Paklitaksel i.v.</b>	Sistemska onkološko zdravljenje	predvideno pomanjkanje 9 mesecev
	<b>epirubicin i.v.</b>	Sistemska onkološko zdravljenje	predvideno pomanjkanje 9 mesecev
	<b>cisplatin i.v.</b>	Sistemska onkološko zdravljenje	pomanjkanje 6 mesecev
	<b>Etopozid i.v.</b>	Sistemska onkološko zdravljenje	predvideno pomanjkanje 9 mesecev
	<b>Insulin glulizin</b>	Kratkodelujoči insulin	Predvideno 12 mesecev
	<b>Streptaza</b>	raztapljanje strdkov	Trajanje motnje več mesecev, na strani JAZMP ni obvestila

Zakonodaja zavezuje imetnike dovoljenj k rednemu obveščanju pristojnega organa (JAZMP), ne pa tudi direktno uporabnikov. Uporabniki in strokovna javnost so prepuščeni samoiniciativnemu spremljanju pomanjkanja zdravil oziroma direktnim obvestilom tistih imetnikov dovoljenj, ki se k temu čutijo zavezane. Obvestilo o popolni ukinitvi tako pride včasih šele s strani dobaviteljev, ko pomanjkanje zdravila že nastopi. JAZMP na svoji spletni strani sicer vodi podatke o motnjah v preskrbi z zdravili oziroma stalnim ali začasnim prenehanjem dovoljenja za promet, razvrščene po imenih zdravil in ne več datumsko po aktualnosti. Ne obvešča pa uporabnikov aktivno o pomanjkanjih zdravil, kot podobni regulatorni organi v tujini (npr. FDA), ki o težavah s preskrbo zdravil (umiki, neustrezna kakovost, ...) uporabnike obveščajo v obliki rednih elektronskih obvestil in na spletnih straneh ob pomanjkanju zdravila navedejo razloge in možna nadomestila. Na spletni strani JAZMP so navedena zdravila, pri katerih so prijavljene motnje (datum pričetka in predviden zaključek motnje). V oči zbode dejstvo, da je datum, ko je bila motnja s strani npr. imetnika za promet prijavljena na JAZMP, večkrat že kar nekaj časa (npr. tudi nekaj mesecev) po tem, ko je do težav s preskrbo zdravila že prišlo. Motnje se ponavljajo pri določenih zdravilih in pri določenih imetnikih dovoljenja za promet.(3) Uporabnik na spletni strani JAZMP običajno vidi, da bo (je) do motnje prišlo, ni pa jasno razvidno, ali je prišlo do ukinitve oziroma pomanjkanja le določenega pakiranja (npr. ukinitveno pakiranje po 30 tablet, dostopna pakiranja iste jakosti zdravila po 28 tablet), ali bolj resno, do dejanskega pomanjkanja edinega zdravila na tržišču (npr. verapamil i.v. obliki) (3).

### Manjkajoča zdravila in posledice

Pri pregledu zdravil, ki so v zadnjem času najpogosteje utrpela motnje v preskrbi, podobno kot v tujini (4, 5) tudi v Sloveniji najbolj izstopajo zdravila iz **terapevtskih skupin antibiotikov in onkoloških zdravil**. Podobno kot tudi v tujini, gre za izpad do tedaj večinoma relativno poceni zdravil, zlasti zdravil za intravensko aplikacijo, med katerimi so neredko generiki. Izpad pri onkoloških zdravilih je zlasti izrazil v zadnjem letu (cisplatin, karboplatin, epirubicin, etopozid, itd) (3).

Pri zdravilih, ki so **pogosto oziroma široko uporabljena, vendar iz poslovnih razlogov ukinjena** (npr. varfarin, kloksacilin), dobavitelji preko JAZMP na pobudo uporabnikov

običajno priskrbijo nadomestno zdravilo. Bolj problematična so zdravila, ki se za določene indikacije uporabljajo za preprečevanje ali obravnavo akutnih stanj, uporablja pa jih **majhna populacija bolnikov oziroma specializirane ustanove** (danazol, teofilin, ...). V takih primerih morajo klinike podati pobudo za interventni uvoz z dolgotrajnim postopkom. Klinike morajo za interventni uvoz običajno oddati naročilo dobaviteljem za letno količino, ki temelji prevsem na predvidevanjih in pretekli porabi. Nihanja v porabi lahko povzročijo, da je količina interventno uvoženega zdravila nenadoma premajhna ali zdravilo na zalogi preteče rok uporabe. Stroške neporabljenih pretečenih zdravil tako nosijo uporabniki in dobavitelji. Ko uporabnik (bolnišnice, zdravstveni zavodi) ob porabi zalog želi ponovno naročiti (uvoziti) popolnoma identično zdravilo, za katerega je JAZMP že v preteklosti izdala potrebno dovoljenje, postopek uvoza ni prav nič hitrejši. Dopolnitve vlogam, ki jih JAZMP od uporabnikov zdravil zahteva, kažejo na to, da postopek t.i. interventnega uvoza ni dovolj jasno definiran, predvsem pa ne omogoča zares hitrega odziva na nenadno pomanjkanje določenega zdravila.

Dobavitelji od tovrstnih redkih zdravil ne morejo pričakovati posebnega zaslужka in temu primeren je ob majhni porabi tudi njihov odziv, čeprav jih zakonodaja v splošnem k temu zavezuje (5. člen ZZdr-1): *Obveznost javnih storitev je obveznost veletrgovcev oziroma veletrgovk (v nadaljnjem besedilu: veletrgovcev) z zdravili in imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da zagotavljajo stalen in ustrezen izbor zdravil, s katerim zadoščajo zahtevam posameznega geografskega območja in v zelo kratkem času dostavljajo zahtevane dobave celotnemu zadevnemu območju (1).*

Bolniki včasih z danes na jutri ostanejo brez zdravil. Možna rešitev pri zdravilih, ki jih bolniki prejmejo na recept in so dostopna v podobni farmacevtski obliki z isto učinkovino v sosednjih državah, je nakup teh zdravil z receptom v tujini. Bolnik nato s strani ZZS dobi povrnjene stroške. Seveda le stroške zdravila in ne transportnih stroškov ter časa, ki ga bolnik in svoji porabijo, da poskrbijo za dostopnost zdravila (npr. adrenalin v avtoinjektorju). Kadar pa tudi te možnosti ni, je potrebno iskati terapevtske alternative, nemalokrat v smeri **večje toksičnosti (npr. zamenjava citostatikov), manjše učinkovitosti oziroma v smeri uporabe dražjega zdravila** (4).

Nenadno pomanjkanje določenega zdravila na tržišču ima poleg porabljenega časa za iskanje alternativnega zdravila na različnih ni-

vojih v verigi preskrbe z zdravili tudi druge posledice. Dodatni administrativni postopki pogosto **dvignejo ceno zdravilu** (aminofilin). Zaradi sprememb v pakiranju pri nadomestnih zdravilih pride **do povečanja zalog** (protamin). Pri nekaterih zdravilih je potrebno poskati **terapevtske alternative** (npr. morfin in oksikodon) oziroma alternative, kjer pride do **spremenbe odmerkov** (npr. atropin). Pomanjkanje določenih zdravil se lahko odrazi na celotni populaciji; npr. **povečanje števila rezistentnih bakterij** zaradi *pomanjkanja ozkospektralnih antibiotikov* (kloksacilin) oziroma *zdravil, ki se uporabljajo v kombinacijah zaradi preprečevanja rezistence* (antiituberkulotiki). **Nenadne zamenjave farmacevtskih oblik** (npr. različni avtoinjektorji pri adrenalinu) zahtevajo dodatno svetovanje bolniku ob tveganju, da bo prišlo do nepravilne uporabe.

Skratka, **vsaka motnja zdravil na tržišču, še zlasti, če ni vnaprej sporočena in ni aktivnega pristopa k reševanju, povzroči tveganje za manjšo učinkovitost, varnost in kakovost zdravljenja**. V tujini, zlasti ZDA, na tovrstne težave že vrsto let opozarjajo številna strokovna združenja, odzvala pa se je tudi politika in posledično delovanje regulatornih organov (4, 7).

### Povzetek

S posledicami globalnega pomanjkanja zdravil se soočamo tudi že v Sloveniji. Strokovna javnost, imetniki dovoljenja za promet, dobavitelji in regulatorni organi bodo morali okrepiti svojo aktivno vlogo pri reševanju problematike. Prva s spremljanjem, opozarjanjem in predlogi glede terapevtskih alternativ, kar pomeni v nekaterih primerih opustitev obsoletnih zdravil, v drugih pa obrazložitev, zakaj so nekatera stara, preizkušena, poceni zdravila še vedno zelo primerna za zdravljenje. Preostali udeleženci pa s pospeševanjem postopkov, odgovornim poročanjem ter aktivnim in pravočasnim iskanjem možnih alternativ.

### Viri:

1. Zakon o zdravilih UR, št. 31 / 2006. 2006.
2. A JM, A JN, Y ML. The effects of azadirachtin on the testes of the desert locust, *Schistocerca gregaria* (Forskall). *J Insect Physiol.* 1997 Oct;43(11):1077-84.
3. JAZMP. Seznam napovedanih motenj v preskrbi zdravil. 2012.
4. Teresa M. Ross M. ED Drug Shortages: How AAEM/RSA Is Helping. 2012.
5. FDA. FDA Drug Shortage. 2012 [25.5.2012]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm>.
6. Lowes R. Obama Orders FDA to Double Down on Drug Shortage Crisis2011: Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/752604>.
7. Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. *PT.* 2011 Nov;36(11):740-57.

## NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Anja Prešern, dr. med.

Javna agencija RS za zdravila  
in medicinske pripomočke

### EMA objavila seznam zdravil, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti

Evropska unija (EU) je uvedla nov postopek označevanja zdravil, ki jih regulativni organi spremljajo posebej pozorno. Ta zdravila, opisana kot zdravila, za katera se zahteva »dodatno spremljanje varnosti«, imajo **v navodilu za uporabo in v povzetku glavnih značilnosti črn navzdol obrnjen trikotnik** in kratek stavek z opisom njegovega pomena:

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Namen črnega simbola je **spodbujanje zdravstvenih delavcev in bolnikov k poročanju o neželenih učinkih zdravil**, ker je zdravilo novo na trgu ali ker je podatkov o njegovi dolgotrajni uporabi malo. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih je pomemben način zbiranja več informacij o zdravilih na trgu. Regulativni organi poročila o neželenih učinkih pregledajo skupaj z drugimi razpoložljivimi informacijami in tako zagotovijo, da koristi zdravil ostanejo večje od tveganj, povezanih z njimi, ter po potrebi ukrepajo.

Status dodatnega spremljanja varnosti zdravila se vedno uporabi v naslednjih primerih:

- zdravilo vsebuje novo zdravilno učinkovino, odobreno za uporabo v EU po 1. januarju 2011;
- zdravilo je biološko, podatkov po njegovem prihodu na trg pa je malo;
- zdravilo je pridobilo pogojno dovoljenje za promet ali je pridobilo dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah;
- družba, ki trži zdravilo, mora izvesti dodatne študije o varnosti.

Dodatno spremljanje varnosti se lahko na podlagi odločitve odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) uvede tudi za druga zdravila.

Zdravilo je mogoče uvrstiti na seznam, ko je odobreno prvič ali kadar koli v njegovem življenjskem ciklu. Dodatno se ga spremlja pet let ali dokler ga odbor PRAC ne odstrani s seznama. Evropska agencija za zdravila je seznam prvič objavila aprila 2013, odbor PRAC pa ga pregleda vsak mesec.

Simbol se bo v navodilih za uporabo navedenih zdravil začel uporabljati **1. 9. 2013**.

Ker zakonodaja vpliva na zdravila, odobrena za uporabo v EU po 1. januarju 2011, bo za zdravila, odobrena med januarjem 2011 in avgustom 2013, veljalo prehodno obdobje, v katerem bodo posodobljena navodila za

uporabo postopoma nadomestila preteklo za logo na trgu EU.

Vir:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/04/news\\_detail\\_001771.jsp&mid=WCC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001771.jsp&mid=WCC0b01ac058004d5c1)

### Za diklofenak enaki previdnostni ukrepi kot za zaviralce COX-2

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je sklenil, da so učinki diklofenaka na srce in ožilje pri sistemskem jemanju podobni učinkom selektivnih zaviralcev COX-2. To velja zlasti, kadar se diklofenak uporablja v velikih odmerkih in za dolgotrajno zdravljenje. Koristi zdravila še vedno odtehtajo z njim povezana tveganja, kljub temu pa je treba previdnostne ukrepe, ki veljajo pri tveganjih za arterijsko tromboembolijo pri zaviralcih COX-2, vpeljati tudi pri diklofenaku.

**Bolniki z resno boleznijo srca ali ožilja**, kot so srčno popuščanje, boleznijo ožilja, predhodni miokardni infarkt ali možganska kap, **diklofenaka ne smejo jemati**. Bolniki z nekaterimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja, kot so hipertenzija, hiperholesterolemija, diabetes ali kajenje, ga lahko jemljejo le po temeljitem premisleku, zdravniki pa naj pri vseh bolnikih redno ocenjujejo potrebo po nadaljnjem jemanju teh zdravil. Pregled zdravil, ki vsebujejo diklofenak, je sprožila angleška agencija za zdravila oktobra 2012 po tem, ko so odkrili malo **povečano tveganje za srčno-žilne neželene učinke** v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Absolutno srčno-žilno tveganje pri katerem koli NSAID je odvisno od dejavnikov tveganja posameznika (npr. hipertenzija ali hiperholesterolemija).

Skupina za usklajevanje CMD(h) pri EMI je podprla priporočila PRAC; mnenje CMD(h) je bilo posredovano na evropsko komisijo za izdajo odločbe.

Zdravstveni delavci bodo o podrobnejši vsebini tega pregleda prejeli neposredno obvestilo.

Vir:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144451.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144451.pdf)

in

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001830.jsp&mid=WCC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001830.jsp&mid=WCC0b01ac058004d5c1)

### Omejitev uporabe kodeina pri lajšanju bolečine pri otrocih

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je pregledal poročila o resnih neželenih učinkih in primerih smrti pri otrocih, ki so za lajšanje bolečine prejeli kodein. Večina primerov je obravnavala otroke, pri katerih so zaradi obstruktivne apneje v spanju opravili tonzilektomijo ali adenoidektomijo.

Kodein, opioidno zdravilo, se s pomočjo encima CYP2D6 pretvori v morfin. Pri nekaterih bolnikih, zlasti otrocih, je presnova kodeina v morfin hitrejša kot običajno, zato se raven morfina v krvi teh bolnikov nevarno poveča, kar ima lahko hude posledice, npr. depresijo dihanja.

Da bi zdravilo prejeli le otroci, pri katerih koristi zdravljenja odtehtajo njegova tveganja, je PRAC izdal naslednja priporočila:

- Uporaba zdravil, ki vsebujejo kodein, je omejena na zdravljenje **akutne zmerne bolečine pri otrocih, starejših od 12 let**, in le pod pogojem, da **bolečine ni mogoče blažiti z drugimi zdravili**, kot sta npr. paracetamol ali ibuprofen.
- Kodeina se **ne sme uporabljati pri otrocih** (osebah, mlajših od 18 let), pri katerih **zaradi obstruktivne apneje v spanju operativno odstranijo nebnice ali žrelnice**, saj so bolj nagnjeni k težavam z dihanjem.
- Navodilo za predpisovanje mora vsebovati opozorilo, da se **zdravila pri otrocih z boleznimi, ki so povezane s težavami z dihanjem, ne sme uporabljati**.

Ker obstaja tveganje za neželene učinke kodeina tudi pri odraslih, se ga **ne sme uporabljati** pri bolnikih vseh starosti z zelo **hitro presnovno zdravil**. Zdravila se prav tako **ne sme jemati ob dojenju**, saj se z materinim mlekom prenaša na otroka.

PRAC je poudaril še, da je bil farmakokinetični profil kodeina raziskan na odraslih, o učinku zdravila pri otrocih pa je zelo malo podatkov. Primeri depresije dihanja pa kažejo, da je lahko tveganje za neželene učinke morfina pri otrocih, mlajših od 12 let, večje. Poleg tega pomanjkanje podatkov o učinkovitosti kodeina pri lajšanju bolečine pri otrocih kaže, da njegovo učinkovanje ni bistveno boljše kot pri drugih zdravilih za lajšanje bolečine (npr. paracetamolu ali ibuprofenu).

Skupina za usklajevanje CMD(h) pri EMI je podprla priporočila PRAC; mnenje CMD(h) je bilo posredovano na evropsko komisijo za izdajo odločbe.

Vir:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144444.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144444.pdf)

in

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001829.jsp&mid=WCC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001829.jsp&mid=WCC0b01ac058004d5c1)

### Omejitev uporabe zdravila Protelos (stroncijev ranelat)

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je po priporočilu odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za zdravilo Protelos, namenjeno zdravljenju osteoporoz, po oceni podatkov o povečanem tveganju za resne srčne neželene dogodke priporočil omejitev njegove uporabe.

Ta je zdaj omejena na **zdravljenje hude osteoporoze pri ženskah po menopavzi z velikim tveganjem za zlome** in na **zdravljenje hude osteoporoze pri moških s povečanim tveganjem za zlome**.

Podatki o tveganju so povzeti po redni oceni razmerja med koristjo in tveganjem tega zdravila, v kateri so v kliničnih študijah pri ženskah po menopavzi, ki so jemale zdravilo Protelos, ugotovili povečano tveganje za miokardni infarkt v primerjavi s placebom (brez povečanega tveganja za umrljivost). Ker so v zvezi s tem zdravilom znana tudi druga resna tveganja (npr. krvni strdki in redke, resne kožne reakcije), je PRAC sklenil, da je treba njegovo uporabo omejiti in podrobneje raziskati koristi in tveganja.

#### Pomembne spremembe:

- Uporaba zdravila Protelos je omejena na zdravljenje hude osteoporoze:
  - pri ženskah po menopavzi z velikim tveganjem za zlome,
  - pri moških s povečanim tveganjem za zlome.
- Zdravilo je **kontraindicirano pri bolnikih z ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo** oz. bolnikih z omenjenimi stanji v anamnezi ter bolnikih z **nenadzorovano arterijsko hipertenzijo**.
- Zdravljenje lahko uvede le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteoporoze.
- Odločitev o zdravljenju s stroncijevim ranelatrom 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.
- Zdravljenje je treba prekiniti, če se pri bolniku pojavi ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen, možgansko-žilna bolezen ali pri nenadzorovani arterijski hipertenziji.

Zdravstveni delavci so o omenjenih tveganjih in ukrepih prejeli neposredno obvestilo.

#### Vir:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/04/WC500142507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf)

#### Omejitev uporabe zdravila Trobalt (retigabin) zaradi tveganja za pigmentacijo mrežnice

Po pregledu primerov pigmentacije kože, nohtov, ustnic in očesnega tkiva, vključno z mrežnico, je odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) priporočil **omejitev uporabe antiepileptika Trobalt le na bolnike, pri katerih druga zdravila za zdravljenje epilepsije niso učinkovala ali jih niso prenesli**.

Bolnike, ki zdravilo jemljejo, je treba ob naslednjem obisku obvestiti o teh varnostnih informacijah in znova oceniti razmerje med koristjo in tveganjem. Na začetku zdravljenja, nato pa

vsakih 6 mesecev, je treba opraviti temeljit **pregled vida in očesnega ozadja**. Če se pojavi pigmentacija mrežnice ali spremembe vida, je treba zdravljenje prekiniti, razen če druge primerne oblike zdravljenja niso mogoče. Pri nadaljevanju zdravljenja je treba bolnika skrbno spremljati in znova temeljito oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Med 55 bolniki, ki so v dolgoročnih študijah prejeli zdravilo Trobalt in so jih pregledali, so pri 15 odkrili pigmentacijo mrežnice. Večina primerov pigmentacije se je izrazila dve leti po začetku zdravljenja. Ker je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet šele pred dvema letoma, poročil o tem neželenem učinku iz spontanega poročanja v tem času še ni. Tretjina od teh petnajstih bolnikov je imela tudi okvaro vida, ki je bila pri vseh, z izjemo enega, blaga. Ni znano, ali je bila okvara vida prisotna že pred začetkom zdravljenja in ali je kakor koli povezana s pigmentacijo.

Poleg tega so odkrili 51 primerov modro-sive pigmentacije nohtov, ustnic in kože. Trenutno ni znano, zakaj nastajajo te spremembe in kolikšen je pri tem vpliv zdravila. Če se pojavi modro-siva pigmentacija nohtov, ustnic in kože, se lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljuje le po ponovni temeljiti oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Zdravilo Trobalt se po načinu delovanja razlikuje od drugih antiepileptikov in je lahko koristno pri nekaterih bolnikih z neobvladano epilepsijo, zato je CHMP sklenil, da je razmerje med koristjo in tveganjem še vedno pozitivno pri zdravljenju bolnikov, pri katerih druga zdravila za zdravljenje epilepsije niso učinkovala ali jih niso prenesli.

Bolnikom je treba svetovati, naj:

- ne prekinjajo zdravljenja brez posveta z zdravnikom,
- če med zdravljenjem z zdravilom Trobalt opazijo spremembe vida ali modro-sivo obarvanost nohtov, ustnic ali kože, o tem obvestijo svojega zdravnika.

#### Vir:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/human/001245/WC500143799.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/human/001245/WC500143799.pdf)

#### Primeri nekrotizirajočega fasciitisa pri zdravljenju z zdravilom Avastin

V kliničnih preizkušanjih in globalni bazi za zbiranje poročil o varnosti zdravil družbe Roche so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa, ki so nastopili pri bolnikih z različnimi tipi rakov. Pred nastankom nekrotizirajočega fasciitisa je večina teh bolnikov imela druge bolezni (npr. perforacijo prebavil, fistulo ali zaplete pri celjenju ran). Nekaj izmed njih jih je zaradi zapletov nekrotizirajočega fasciitisa umrlo.

Nekrotizirajoči fasciitis je redka, a življenjsko ogrožajoča okužba mehkih tkiv, za katero je značilno hitro širjenje nekroze po površinski fasciji in subkutanih tkivih. Pri imunsko oslabljenih bolnikih je tveganje zanj večje.

Priporočljivo je, da se **po diagnosticiranju nekrotizirajočega fasciitisa zdravljenje z zdravilom Avastin prekine in takoj začne drugo ustrezno**.

Glede na omenjeno bo Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za zdravilo Avastin – poglavje 4.4 (Posebna opozorila in preventivni ukrepi) ustrezno posodobljen s podatki o tveganju za nekrotizirajoči fasciitis.

Zdravstveni delavci so o omenjenih tveganjih in ukrepih prejeli neposredno obvestilo.

#### Vir:

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

#### Priporočilo PRAC o začasnem umiku dovoljenj za promet z raztopinami za infundiranje, ki vsebujejo HES

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je ocenil, da koristi raztopin za infundiranje, ki vsebujejo hidroksietilškrob (HES), ne odtehtajo več z njimi povezanih tveganj pri odobrenih indikacijah.

Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s podatki iz literature in podatki, ki so jih predložile farmacevtske družbe, ter sklenil, da je **v primerjavi s kristaloidi pri bolnikih, zdravljenih s HES, večje tveganje za nefropatije, ki zahtevajo dializno zdravljenje, in večje tveganje za smrtnost**. Poleg tega podatki kažejo na le majhno korist HES pri hipovolemiji, kar glede na znana tveganja ne upravičuje njegove uporabe.

Varnostni pregled PRAC se je začel po objavi izsledkov treh študij\* pri bolnikih v kritičnem stanju, zlasti bolnikih s hudo obliko sepse, ki so pokazali, da je pri zdravljenih s HES večje tveganje za okvaro ledvic, ki zahteva dializno zdravljenje. Dve študiji kažeta tudi, da je pri bolnikih, zdravljenih s HES, večje tveganje za smrtnost.

Ker je priporočilo PRAC le eden od korakov v regulatornem postopku in ker so nekateri imetniki dovoljenj za promet s temi zdravili vložili zahtevo za ponovno obravnavo odbora, vprašanje ne bo razrešeno pred jesenjo.

Do konca postopka naj zdravstveni delavci glede na zgoraj predstavljene ugotovitve **pretehtajo odločitev o uporabi teh zdravil in po potrebi razmislijo o uporabi alternativnih**.

O odločitvi PRAC smo objavili sporočilo na naši spletni strani konec junija 2013 in poslali dopis zdravstvenim ustanovam.

#### Vir:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144446.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf)

#### \*Študije:

- Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367(2):124-134.
- Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med, 2008; 358(2):125-139.
- Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; N Engl J Med 2012; 367(20):1901-1911.