



## VSEBINA

**Problematika deljenja in drobljenja trdnih peroralnih farmacevtskih oblik**

**Novе informacije o zdravilih**

**Farmacevtski terminološki slovar**

## PROBLEMATIKA DELJENJA IN DROBLJENJA TRDNIH PERORALNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

*Alenka Premuš Marušič, mag. farm., spec,  
Sašo Kovačič, študent farmacije  
Splošna bolnišnica Murska Sobota*

Deljenje in drobljenje tablet ali odpiranje kapsul (v nadaljevanju drobljenje tablet) je tehnika dajanja trdnih peroralnih farmacevtskih oblik, ki se uporablja pri bolnikih, ki fiziološko težko pogoltnejo tableto ali kapsulo; najpogosteje so to starostniki, pediatrični bolniki, bolniki z nazogastrično sondo in bolniki po nevroloških boleznih, ki težko požirajo (možganska kap, parkinsonova bolezen ipd.). (1)

Ocenjuje se, da 60 % bolnikov, starejših od 60 let, težko požira tablete ali kapsule, zato so se v nekaterih državah že lotili priprave priporočil za aplikacijo trdnih peroralnih farmacevtskih oblik pri omenjeni skupini bolnikov. (2)

Pri bolnikih z nazogastrično sondo so v eni izmed študij pri 37 % bolnikov ugotovili neprimeren predpis zdravila. Klinični farmacevt je po podrobnem pregledu odkril večino neprimernih predpisov in predlagal spremembe terapije. Večina teh predpisov je zajemala predpis zdravil s podaljšanim sproščanjem (86 %); ta pa so povzročila najbolj resne neželene dogodke. Sprejetje vseh predlogov kliničnega farmacevta bi število danih odmerkov neprimerno predpisanih zdravil zmanjšalo za 80 % in s tem preprečilo resne neželene dogodke. (3)

### Neprimerno deljenje, drobljenje tablet, odpiranje kapsul

Obstaja več razlogov, zakaj se določenih tablet ne sme drobiti ali uporabiti le vsebino kapsule:

1. Z drobljenjem tablet se spremeni hitrost ali obseg absorpcije.

Nekatere farmacevtske oblike, največkrat tablete, so izdelane s posebnimi postopki, ki omogočajo kontrolirano sproščanje in posledično kontrolirano absorpcijo zdravilne učinkovine. To so farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem, med katerimi so najpogostejše farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem in farmacevtske oblike z zakasnelim sproščanjem. Podaljšano sproščanje omogočajo ogrodni polimeri, zakasnelo sproščanje pa polimerne filmske obloge, tako so npr. tipični polimeri, uporabljeni za gastrozistentne obloge: polimetakrilati (Eudragit L, Eudragit S), polimeri na osnovi celuloze (HPMC, CAP, CAT, CAS), derivati polividona ipd. (4)

Že na podlagi lastniških imen zdravil se lahko sklepa, ali gre za obliko s takojšnjim sproščanjem ali s prirejenim. Zato ta imena vsebujejo oznake, kot so XL (angl. extended length), XR/ER (angl. extended release), LA (angl. long acting), ki nakazujejo na farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem. Farmacevtske oblike z zakasnelim sproščanjem vsebujejo oznake, kot so SR (angl. sustained release), SA (angl. sustained action), TD/TR (angl. time delay/time release). Oznake, ki nakazujejo spremenjeno sproščanje, so MR (angl. modified release), CR/CRT (angl. controlled release/controlled release tablet), Contin, OROS® (angl. osmotic release oral system). Tablete ali kapsule z omenjeno oznako v lastniškem imenu se ne smejo drobiti ali mleti, ker se absorpcije iz zdrobljene tablete ne more predvideti, kar lahko vodi do neželenih oz. toksičnih učinkov.

*Primer: Drobljenje tablete s podaljšanim sproščanjem, ki vsebuje verapamil, močno poveča tveganje za pojav hipotenzije in bradikardije. (5)*

2. Z drobljenjem tablet se spremeni stabilnost zdravilne učinkovine.

Nekatere farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem se pogosto ne smejo drobiti, četudi so obdane »le« z »navadno« filmsko oblogo ali sladkorno oblogo. Pogosto

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

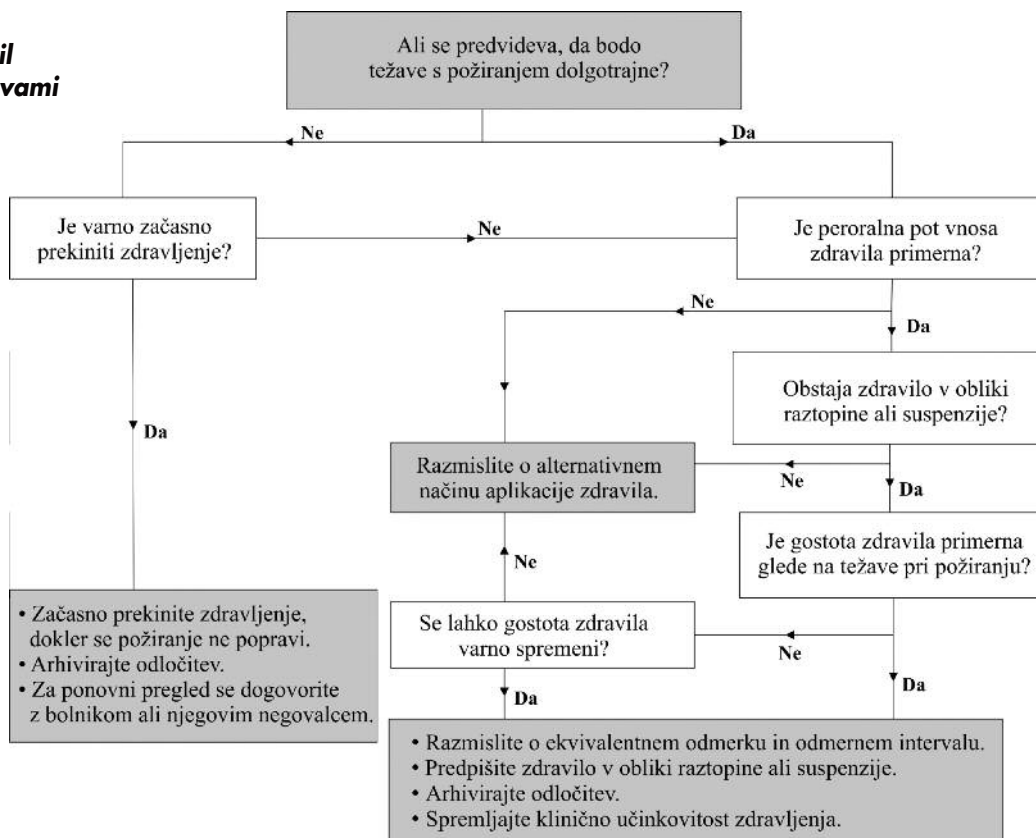
**Člani:** Milena Bergoč Radoha, Nataša Faganeli,

Jurij Fürst, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Alenka

Premuš Marušič, Janez Preželj, Barbara

Razinger, Lovro Stanovnik, Mihaela Tršinar

**Algoritem:  
Upravljanje zdravil  
pri bolnikih s težavami  
pri požiranju (2)**



je namen filmskih oblog varovanje zdravilne učinkovine pred zunanji vplivi, kot so zrak, vlaga, svetloba ali kisel pH želodca. Primer: Nifedipin na svetlobi hitro in v velikem obsegu razpada, zato tablet, ki ga vsebujejo, ni priporočljivo drobiti. (5)

Gastrorezistentne obloge imajo pomembno mesto v sodobnem oblikovanju trdnih farmacevtskih oblik. Uporabljajo se za zaščito zdravilnih učinkovin pred delovanjem kislega želodčnega soka in v njem prisotnih encimov, za zaščito želodčne sluznice pred neželenim delovanjem zdravilne učinkovine na sluznico, poleg tega pa je bistvena njihova uporabnost za farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem. (4)

Primer: Antagonisti protonske črpalke (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) so občutljivi za želodčno kislino in zato v želodcu bolj razpadajo. Če se gastrorezistentna obloga poškoduje, je zdravilna učinkovina izpostavljena želodčni kislini, zaradi česar se poveča razpadanje zdravilne učinkovine in zmanjša terapevtski učinek ali pa tega celo ni. Poznane so tudi druge inkompatibilnosti zdravilne učinkovine v gastrointestinalnem traktu (GIT), kot je npr. tvorjenje kompleksov in posledično zmanjšanje absorpcije (tetraciklini, kinoloni).

**3. Drobljenje tablet povzroči lokalno draženje v GIT.**

Nekatere zdravilne učinkovine delujejo dražeče na požiralnik ali želodec. Za preprečitev draženja so obdane z gastrorezistentno oblogo, ki onemogoči stik učinkovine z zgornjim delom prebavnega trakta. Če je aplikacija zdrobljene oblike s tako zdravilno učinkovino nujna, je treba zagotoviti ustrezno količino tekočine.

Primer: Acetilsalicilna kislina, ki lahko ob stiku s sluznico v zgornjem delu GIT izzove draženje in mikrokrvavitve. (5)

**4. Zaradi drobljenja tablet zdravilna učinkovina ne pride do mesta delovanja.**

S predčasnim sproščanjem zdravilne učinkovine zaradi drobljenja se lahko prepreči, da bi zdravilna učinkovina prišla do mesta delovanja.

Primer: Bisakodil deluje lokalno v spodnjem delu gastrointestinalnega trakta. Če se bisakodil predčasno sprosti, pride do neželenih učinkov, kot so trebušni krči, bolečina v trebuhu, slabost. (4)

Neprimerno je drobljenje farmacevtskih oblik, ki vsebujejo zdravilne učinkovine z ozkim terapevtskim območjem, saj je absorpcija lahko zelo spremenljiva in odvi-

snana od drugih dejavnikov v GIT, kot sta hrana in pH.

Primer: V skupino zdravilnih učinkovin z ozkim terapevtskim območjem se uvrščajo teofilin, amiodaron, digoksin, karbamazepin, levodopa, varfarin ipd. (1)

**5. Zaradi drobljenja tablet se ogroža varnost zdravstvenega osebja ali bolnika.**

Pri drobljenju ali deljenju trdnih peroralnih farmacevtskih oblik s citostatiki je nevarnosti izpostavljeno medicinsko osebje, ki tablete drobi. Pri citostatikih je treba preprečiti stik zdravilne učinkovine s kožo ali sluznico in vdihovanje praha, ko se tableta drobi. (5)

**6. Zaradi drobljenja tablet je poudarjen neprijeten okus zdravilne učinkovine.**

Zdravilne učinkovine imajo pogosto grenak okus. Gre za manj pomemben dejavnik, ki ne vpliva na učinkovitost terapije, vendar pa se zmanjša vodljivost bolnika.

Primer: Zelo grenka učinkovina je antimalarik kinin. (5)

**Ustrezna aplikacija zdravil pri bolnikih, ki ne morejo zaužiti tablet ali kapsul**

Pri bolnikih, kjer je treba zdravilo dati v praškasti ali tekoči obliki, je na voljo več

rešitev. Pri predpisu zdravila je ustrezno sledenje algoritmu za upravljanje zdravil pri bolnikih s težavami pri požiranju (algoritem). Obstajajo tudi posebni algoritmi za upravljanje zdravil pri bolnikih z nazogastričnimi sondami. (6)

### Primeri obravnave farmakoterapije bolnika s težavami pri požiranju

Če se trdna farmacevtska oblika ne sme drobiti, so na izbiro naslednje možnosti, ki jih nakazuje tudi algoritem:

- a) **Prehod iz trdne farmacevtske oblike na peroralno suspenzijo ali raztopino.** Peroralna suspenzija ali raztopina se lahko dajejo tudi po nazogastrični sondi. *Primer: Zamenjava filmsko obložene tablete Keppra® za peroralno raztopino Keppra®, pri čemer se odmerjanje prilagodi glede na SmPC, prehod s tablet Diovan® na peroralno raztopino Diovan® itd.*
- b) **Raztapljanje trdne farmacevtske oblike pred aplikacijo.** *Primer: Gastrorezistentne tablete Nexium® se pred aplikacijo raztopijo v vodi, pri čemer trdna farmacevtska oblika razpade na gastrorezistentne pelete, ki se jih lahko aplicira po nazogastrični sondi. Tablete Lasix® se lahko raztopijo v 20 ml vode, nato pa se jih daje po sondi; za tablete Edemid® ni podatka.* (7)
- c) **Prehod iz peroralne terapije na intravensko terapijo.** *Primer: Trdne farmacevtske oblike s ciprofloksacinom se ne smejo drobiti, zato je edina alternativa prehod na intravensko terapijo.* (8)
- d) **Prehod na drugo zdravilno učinkovino, ki se uporablja za enako indikacijo.** *Primer: Vsa antidiabetična zdravila z glipizidom ali gliklazidom na trgu so v trdnih farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem in se zato ne smejo drobiti. Možnost nadaljevanja terapije s peroralnimi antihiperglukemiki je uporaba druge zdravilne učinkovine, kot je na primer metformin. Tablete z metforminom se smejo drobiti, če nimajo podaljšanega sproščanja.*

Dostopna zdravila, ki vsebujejo bisoprolol, se ne smejo drobiti, zato je priporočljiv prehod na drug antagonist adrenergičnih receptorjev beta, kot je na primer atenolol.

Obravnava bolnika s težavami pri požiranju ali bolnika z nazogastrično sondi je zahtevna tudi z vidika peroralne farmakoterapije. Ker napačno aplicirano zdravilo lahko privede do neželenih učinkov pri zdravljenju ali do neučinkovite terapije, je obvezno proučiti, ali je pri terapiji možno deljenje, drobljenje tablet ali odpiranje kapsul. Pri tem ima farmacevt ključno vlogo na vseh treh ravneh zdravstvenega varstva.

### Literatura

1. Paradiso IM et al. Crushing or altering medications: what's happening in residential aged care. *Aust J Ageing*; 2002, Vol 21; 3.
2. Consensus Guideline on the medication management of adults with swallowing difficulties. <http://www.swallowingdifficulties.com> (16. maj 2012).
3. Čebbron Lipovec N., Knez L., Farinha H., Košnik M., Mrhar A. Neprimeren predpis zdravil bolnikom z nazogastričnimi sondami – vloga kliničnega farmacevta. 53. Tavčarjevi dnevi, Zbornik prispevkov, stran 400, november 2011.
4. Dimnik A., Kerč J. Gastrorezistentne obloge za trdne farmacevtske oblike. *Farm Vestn* 2004; 55: 35–42.
5. Guidelines for medication management in residential aged care facilities. Australian Pharmaceutical Advisory Council, Nov 2002.
6. By F. C. Thomson, MSc, MRPharmS, M. R. Naysmith, MSc, MRPharmS, A. Lindsay, MSc, MRPharmS. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition. *Hospital Pharmacist*, 2000, Vol 7, Št. 6, 155–164.
7. Vincent M. Do Not Crush List. <http://www.illawarrapa.com/ipa/DoNotCrushListSample.pdf> (16. maj 2012).
8. Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC). Baza podatkov o zdravilih. Upravljevec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. <http://www.zdravila.net/> (24. maj 2012).

## NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

JAVNA AGENCIJA RS ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE PRIPOMOČKE

## EMA OBJAVILA SPLETNO STRAN O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL

Evropska agencija za zdravila (EMA) je za povečanje preglednosti delovanja in ukrepanje na področju farmakovigilance **na svoji novi spletni strani** [www.adreports.eu](http://www.adreports.eu) **začela objavljati zbirna poročila o neželenih učinkih zdravil**, ki imajo dovoljenje za promet v EU. Podatki, zajeti v poročilih, so pridobljeni neposredno iz evropske podatkovne baze EudraVigilance.

Trenutno so na voljo podatki za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku. Podatki v zbirnih poročilih so obdelani po kriterijih starostna skupina, spol, vrsta neželenega učinka in njegov izid. EMA načrtuje, da bo v enem letu vključila tudi poročila o neželenih učinkih zdravil, ki so odobrena po nacionalnih postopkih.

V zbirna poročila so vključeni vsi neželeni učinki, za katere se postavlja sum, ne glede na to, ali so povezani z zdravilom. Zato objavljeni podatki niso namenjeni ugotavljanju verjetnosti pojavljanja neželenih učinkov ali varnosti zdravila.

Več informacij na:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/05/WC500127958.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127958.pdf)

## BARVILA, KI SE UPORABLJAJO PRI OPERACIJAH RAKA DOJK (PATENT BLUE V, SULPHAN BLUE) – RESNE ALERGIJSKE REAKCIJE

Barvila, ki se uporabljajo za prikaz limfatičnega sistema pri operacijah raka dojke (modrili Patent Blue V in Sulphan Blue), lahko povzročijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilakso.

Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je po prejetju poročil o alergijskih reakcijah druge in tretje stopnje po uporabi modril pri biopsiji varovalne bezgavke v Veliki Britaniji (VB) sprožila pregled teh barvil. Uporaba modril pri biopsiji varovalne bezgavke v EU močno variira, o resnih alergijskih reakcijah pa so poročali iz večine držav članic, kjer se barvilo uporablja v ta namen.

Imetnik dovoljenja za promet z barvilom Patent Blue V je od leta 1970 do 2011 prejel 186 poročil o resnih neželenih učinkih, od tega 177 o resnih alergijskih reakcijah, pri katerih vzročna povezava z modrilom ni izključena.

Delovna skupina je pregledala vse razpoložljive podatke, zlasti pa kombinirano incidenco alergijskih reakcij iz preizkušanja ALMANAC in izobraževalnega programa za kirurge v VB (NEW START). In-

cidenca vseh alergijskih reakcij je bila 0,9 %, incidenca resnih reakcij (stopnje III) pa 0,06 %. Vendar pa je PhVWP sklenila, da je incidenca alergijskih reakcij stopnje III iz teh dveh angleških študij najverjetneje podcenjena in da je, zaradi podatkov o barvilu Sulphan Blue, ki se uporablja v ZDA, incidenca resnih alergijskih reakcij bolj verjetno okoli 0,1 %. Upoštevati je treba tudi verjetnost, da v okviru spontanega poročanja zunaj kliničnih študij o veliki večini neželenih učinkov zdravstveni delavci ne poročajo. V sklopu študij niso poročali o nobenem primeru smrti.

PhVWP je sklenila, da je pomembno **ozaveščanje kirurgov glede tveganja za resne alergijske reakcije ob uporabi modril**, vključno z anafilakso. Poleg tega priporoča **razpoložljivost storitev nujne medicinske pomoči še vsaj eno uro po uporabi** teh barvil.

Za več informacij glejte:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/04/WC500126250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500126250.pdf)

## NOVA PRIPOROČILA ZA ZDRAVILO GILENYA (FINGOLIMOD)

Evropska agencija za zdravila (EMA) je izdala nova priporočila za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov na srce, povezanih z zdravilom Gilenya, ki se uporablja za zdravljenje recidivno-remitentne multiple skleroze pri bolnikih, pri katerih se bolezen ne odziva na interferon beta, in pri bolnikih s hitrorazvijajočo se in hudo obliko bolezni.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri EMA je po pregledu najnovejših podatkov o varnosti zdravila izdal priporočilo, naj zdravniki **zdravila ne predpisujejo bolnikom s srčno-žilnimi in možgansko-žilnimi boleznimi v anamnezi in bolnikom, ki jemljejo zdravila za zmanjševanje srčne frekvence**.

Če presodijo, da je zdravljenje z zdravilom Gilenya nujno potrebno, je treba pri teh bolnikih po prvem odmerjanju spremljati delovanje srca vsaj čez noč; zdravniki pa naj se o ustreznem spremljanju bolnikov posvetujejo s kardiologom.

CHMP je prav tako priporočil, da je treba pri **vseh bolnikih spremljati srčno funkcijo pred prejemom prvega odmerka zdravila in 6 ur po njem**. Če srčna frekvenca po 6 urah doseže najnižjo vrednost, je treba spremljanje podaljšati najmanj za 2 uri. Pri bolnikih, ki imajo **v prvih 6 urah znake klinično pomembnega vpliva zdravila na srce** (bradikardijo ali atrioventrikularni blok), je treba **spremljanje podaljšati, najmanj čez noč**, dokler simptomi ne izzvenijo.

Tveganje za prehodno bradikardijo po odmerjanju zdravila je bilo znano že ob pridobitvi dovoljenja za promet. Podatki o zdravilu že vsebujejo priporočila o opazovanju bolnikovih znakov in simptomov.

Januarja letos je CHMP sprožil pregled varnosti zdravila zaradi poročil o težavah s srcem pri bolnikih, ki so jemali zdravilo, ter poročil o nenadni smrti bolnika manj kot 24 ur po prvem odmerku. Odbor je takrat izdal začasna priporočila o spremljanju srčno-žilnega stanja bolnikov po prvem odmerku. Po pregledu vseh razpoložljivih podatkov o varnosti zdravila, vključno s 15 poročili nenadne ali nepojasnjene smrti, je CHMP ugotovil, da se je večina smrti in srčno-žilnih težav pojavljala pri bolnikih z anamnezo srčno-žilnih obolenj ali zaradi jemanja drugih zdravil. Vendar pa iz danih podatkov ni bilo mogoče sklepati, ali je bilo vzrok za smrt zdravilo Gilenya.

CHMP je sklenil, da je tveganje za srčno-žilne težave mogoče zmanjšati s poudarjanjem obstoječih opozoril glede srčno-žilnih učinkov zdravila in z zagotavljanjem skrbnega spremljanja bolnikov. Ob upoštevanju teh ukrepov koristi zdravila odtehtajo z njim povezana tveganja.

Zdravstveni delavci, ki zdravilo predpisujejo, so o priporočilih EMA januarja in aprila letos prejeli neposredno obvestilo.

Za več informacij glejte:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/04/WC500125690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125690.pdf)

## OCENA TVEGANJA ZA NENADNO NEPRIČAKOVANO SMRT PRI ZDRAVLJENJU EPILEPSIJE Z LAMOTRIGINOM

Objava rezultatov opazovalne študije na Norveškem v publikaciji *Epilepsia*, v kateri so ugotavljali povezavo med primeri nenadne nepričakovane smrti pri zdravljenju epilepsije z lamotriginom, so sprožili pregled signala na delovni skupini za farmakovigilanco pri Evropski agenciji za zdravila. Rezultati študije namreč kažejo, da je tveganje za nenadno smrt veliko večje pri bolnicah, ki so se zdravile z lamotriginom, kot pri bolnicah, ki ga niso prejemale. Nenadna nepričakovana smrt je opredeljena kot nenadna smrt sicer zdravega bolnika z epilepsijo, običajno med tonično-kloničnim epileptičnim napadom ali po njem. Pogostnost dogodka je odvisna od izraženosti epilepsije, celotno tveganje je ocenjeno na 20-krat večje kot pri običajni populaciji. Možnih je več mehanizmov, največ raziskav je osredotočenih na mehanizme, kot so z epileptičnim napadom povezani zastoj dihanja, aritmija, depresija osrednjega živčevja in motnje avtonomnega živčevja. Analiza podatkov glede dejavnikov tveganja za nenadno nepričakovano smrt kaže, da je tveganje večje pri pogostejših tonično-kloničnih napadih.

Delovna skupina za farmakovigilanco je poleg rezultatov te študije pregledala še druge literaturne podatke ter podatke iz kliničnih študij in študij *in vitro*, ki jih je predložil originator. V dosedanjih študijah z lamotriginom so ocenili pogostnost tega dogodka na 3,5 na 1000 bolnikov, kar je podobno kot pri drugih antiepileptikih, pogostnost pa je bila odvisna od proučevane populacije. PhVWP meni, da je bil signal morda precenjen, saj gre za dve študiji primerov, kjer ni bila možna prilagoditev za druge klinične dejavnike, povezane z nenadno nepričakovano smrtjo. Prav tako ni upoštevana možna uporaba peroralnih kontraceptivov, za katere je znano, da zmanjšajo ali zvečajo plazemsko koncentracijo lamotrigina, kar lahko vpliva na terapevtski odziv (že vključeno v SmPC).

PhVWP je ocenila, da podatki ne potrjujejo večjega tveganja za nenadno ne-

pričakovano smrt pri zdravljenju z lamotriginom, zato regulativni ukrepi niso potrebni. Kaže, da je glavni dejavnik tveganja za nenadno nepričakovano smrt pri bolnikih z epilepsijo slab nadzor tonično-kloničnih napadov ter da so možni dodatni dejavniki tudi zdravljenje z več zdravili, zgodnji začetek bolezni ter moški spol.

Več informacij na:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/05/WC500127962.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/05/WC500127962.pdf)

## NOVE KONTRAINDIKACIJE ZA STRONCIJEV RANELAT (PROTELOS)

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Protelos zdravstvenim delavcem aprila letos poslal neposredno obvestilo, v katerem je sporočil, da je zdravilo zdaj **kontraindicirano pri bolnikih:**

- s prisotno ali predhodno vensko tromboembolijo (VTE), vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo;
- ki so začasno ali stalno nepokretni zaradi npr. pooperativnega okrevanja ali podaljšanega mirovanja v postelji.

Zdravilo Protelos je indicirano za zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi za zmanjševanje tveganja zlomov vretenc in kolka in za zdravljenje osteoporoze pri moških, ki imajo povečano tveganje za zlome.

Po objavi študije v Franciji, v kateri je bilo od januarja 2006 do marca 2009 opisanih 199 hudih neželenih učinkov, od tega približno polovica dogodkov VTE in približno četrtina kožnih reakcij, je sledil še pregled podatkov na evropski ravni.

Tveganje za VTE in kožne reakcije je pri jemanju stroncijevega ranelata znano že od pridobitve dovoljenja za promet. Tveganje za VTE je znano iz kliničnih preizkušanj, o tveganju za hude kožne reakcije, kot so sindrom DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN), pa so poročali po prihodu zdravila na trg.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri EMA je pregledal vse razpoložljive podatke o varnosti teh zdravil, ki kažejo na to, da je tveganje za VTE večje pri bolnikih z VTE v anamnezi in pri stalno ali začasno nepokretnih bolnikih. Poleg tega je število primerov VTE pri starejših večje ob zdravljenju s stroncijevim ranelatom kot s placebom.

CHMP je še sklenil, da je incidenca resnih kožnih reakcij (DRESS, SJS, TEN) nizka in da mehanizem nastanka teh reakcij ni znan. Ker ta stanja zahtevajo hitro ukrepanje in prekinitve zdravljenja s tem zdravilom, naj zdravstveni delavci poučijo bolnike o znakih in simptomih teh resnih kožnih reakcijah. Največje tveganje za SJS in TEN je v prvih tednih zdravljenja, za DRESS pa od tretjega do šestega tedna.

Za več podatkov glejte:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/03/WC500124206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/03/WC500124206.pdf)

## UKREPI ZA ZMANJŠANJE TVEGANJ PRI UPORABI TAKROLIMUSA (PROTOPIC)

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Protopic (takrolimus) zdravstvenim delavcem maja letos poslal neposredno obvestilo o pomembnih ukrepih za zmanjševanje tveganj pri zdravljenju zmerne do hudega atopičnega dermatitisa z mazilom, ki vsebuje takrolimus.

Napotki za zdravstvene delavce:

- Zdravilo se uporablja pri bolnikih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom, ki se na običajno zdravljenje, kot so lokalni kortikosteroidi, ne odzovejo ustrezno ali ga ne prenesejo.
- Zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let. Učinek zdravljenja na razvijajoči se imunski sistem otrok, mlajših od 2 let, ni bil ugotovljen.
- Pri otrocih, starih od 2 do 16 let, je treba uporabljati le manjšo jakost, in sicer Protopic 0,03 % mazilo.

- Zdravila se ne sme nanašati na spremembe, ki bi bile lahko maligne ali predmaligne.

Dolgotrajno sistemsko izpostavljenost intenzivni imunosupresiji, ki je bila uvedena po sistemski uporabi zaviralcev kalcinevrina (v kombinaciji z drugimi sistemskimi imunosupresivi), je spremljalo večje tveganje za razvoj limfomov in malignomov na koži. Pri bolnikih, ki so uporabljali to zdravilo, so opisani primeri malignomov, vključno s kožnimi, in druge vrste limfomov ter kožni rak. Nedavno objavljene epidemiološke študije so pokazale na možno povečano tveganje za kožni T-celični limfom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z lokalnimi zaviralci kalcinevrina, vključno z mazilom s takrolimusom. Po dogovoru z EMA je načrtovana študija za ugotovljanje tveganja.

Upoštevati je treba naslednja priporočila:

- Pri zdravljenju izbruha bolezni (dvakrat na dan) zdravljenje ne sme biti dolgoročno. Če po dveh tednih ni znakov izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.
- Med vzdrževalnim zdravljenjem (dvakrat na teden) je treba pri bolnikih spremljati odziv na zdravljenje in oceniti, ali je nadaljnja terapija še potrebna. Po 12 mesecih mora zdravnik znova pregledati bolnikovo stanje in se na podlagi individualne ocene razmerja korist in tveganja odločiti, ali naj se vzdrževalno zdravljenje nadaljuje. Pri otrocih, starih 2 do 16 let, je treba zdravljenje z mazilom po 12 mesecih prekiniti in oceniti potrebo po nadaljevanju takšnega režima ter ovrednotiti potek bolezni.
- Če je na začetku zdravljenja prisotna limfadenopatija, jo je treba raziskati in nadzorovati. Bolnike, ki se jim po prejemu tega zdravila pojavi limfadenopatija, je treba spremljati in se pripraviti, da je ta minila. Pri trdovratni limfadenopatiji je treba njeno etiologijo raziskati. V odsotnosti jasne etiologije limfadenopatije ali v navzočnosti akutne infekcijske mononukleoze je treba pretehtati opustitev mazila.
- Mazila se ne sme uporabljati pri bolnikih s prirojenimi ali pridobljenimi imunskimi pomanjkljivostmi ali pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Med zdravljenjem z mazilom naj bo izpostavljenost sončni

svetlobi minimalna, uporabi ultravijolične svetlobe (solariji, zdravljenje z UVB ali PUVA) pa se je treba izogibati. Bolnikom je treba svetovati o ustreznih načinih zaščite pred soncem med zdravljenjem.

Za več podatkov o zdravlilu glejte: <http://www.ema.europa.eu>

## ČETRTA IZDAJA ANATOMSKO-TERAPEVTSKO-KEMIČNE (ATC) KLASIFIKACIJE ZDRAVIL

Izšla je četrta izdaja prevoda Anatomsko-terapevtsko-kemične (ATC) klasifikacije zdravil 2012. Klasifikacijski sistem ATC razvršča zdravilne učinkovine v različne skupine glede na organ ali organski sistem, na katerega delujejo, in glede na terapevtske, farmakološke in kemijske lastnosti. Zdravila razvršča po njihovi glavni indikaciji, pri večkomponentnih zdravilih se indikacija nanaša na glavno učinkovino. Ker klasifikacija temelji na anatomskih in terapevtskih značilnostih, se lahko ista učinkovina pojavlja na različnih mestih v klasifikacijskem sistemu, kar je seveda odvisno od mesta in/ali načina uporabe zdravila.

Oznako ATC vsakega zdravila sestavlja sedem številsko-črkovnih znakov. Zdravila najprej razvrsti na 14 glavnih, anatomskih skupin. Znotraj vsake skupine je pet ravni:

- anatomsko skupina je prva raven, označuje jo velika tiskana črka,
- druga raven je glavna terapevtska skupina ali glavna farmakološka skupina, označuje jo dvomestno število,
- tretja raven je terapevtska oziroma terapevtsko-farmakološka podskupina, označuje jo velika tiskana črka,
- četrta raven je terapevtsko-farmakološko-kemična podskupina, ki jo označuje velika tiskana črka,
- na peti ravni je navedena učinkovina (ime INN), ki jo označuje dvomestno število.

Knjižna publikacija je koristen pripomoček pri pripravi dokumentacije o zdravilih ter pri farmakoekonomskih in farmakovigi-

lančnih raziskavah. Klasifikacija ATC je živ sistem, ki se nenehno dopolnjuje in tudi spreminja. Prevod klasifikacije ATC vsebuje številne izboljšave ter prinaša nekatere rešitve in priporočila za pravilno razvrščanje, pisanje in izgovarjavo imen učinkovin, skupaj s pojasnili in primeri.

Vir: Klasifikacija ATC 2012, JAZMP, Ljubljana, 2012

## FARMACEVTSKI TERMINOLOŠKI SLOVAR

Prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.;  
Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

V začetku letošnjega leta je izšel Farmaceutski terminološki slovar, ki predstavlja nov mejnik v prizadevanju slovenske farmacevtske stroke za razvoj in poenotenje izrazja na širšem področju farmacije. Pri pripravi slovarja so sodelovali številni strokovnjaki Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša ZCR SAZU, Fakultete za farmacijo v Ljubljani, Javne agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke, Lekarniške zbornice Slovenije in Slovenskega farmacevtskega društva. Od začetka dela, za katerega je še posebej zaslužna prof. dr. Jelka Šmid – Korbar, so avtorji do izdaje pripravili razlage več kot 5500 gesel, ki pokrivajo področje farmacevtske biologije, farmacevtske kemije, farmacevtske tehnologije, lekarniške farmacije, socialne farmacije, biofarmacije s farmakokinetiko, klinične farmacije, farmacevtske biotehnologije, klinične kemije, imunologije, alternativnih metod zdravljenja, medicinskih pripomočkov. Poleg gesel in njihovih razlag slovar vsebuje angleško-slovenski in latinsko-slovenski slovar, v dodatku pa še pogosto uporabljane latinske izraze in nekaj osnov latinskega in grškega jezika. Pred izdajo so slovar natančno pregledali recenzenti, latinist in pregledovalka angleških ustreznikov. Kljub vsemu se zavedamo, da delo na področju farmacevtske terminologije še ni zaključeno, zato so se avtorji dogovorili, da bodo slovar dopolnjevali z novimi gesli. Pri tem jim bodo veliko pomoč tudi predlogi bralcev in uporabnikov.

Farmacija je interdisciplinarna znanstvena veda, v kateri se prepletajo številna področja naravoslovja in zdravstvenih ved,

zlasti na področju socialne farmacije pa so vključeni tudi nekateri pristopi, značilni za družboslovne znanosti. Za strokovnjaka s področja farmacije je nujno aktivno znanje vsaj enega iz skupine t.i. »velikih, svetovnih« jezikov, pri čemer med slovensko strokovno farmacevtsko populacijo prevladujeta angleščina in nemščina. Na ta način sta omogočeni izmenjava informacij na širšem geografskem področju in spremljanje novosti s prebiranjem znanstvene in strokovne literature. Po drugi strani je za razvoj določene stroke in ne nazadnje tudi jezika samega nujno potrebno razvijati lastno strokovno terminologijo. Slovenščina je v farmaciji v prvi vrsti pomembna pri stiku strokovnjaka s pacientom, nadalje za medsebojno sporazumevanje, pripravo ustrezne dokumentacije o zdravilih... Zaradi tega je izjemnega pomena tudi vključitev nacionalnega strokovnega izrazoslovja v učne programe farmacije na univerzi in skrb za ustrezno terminologijo v strokovnih revijah s področja farmacije (Farmaceutski vestnik, Farmakon). Slovenska farmacevtska terminologija se uporablja v vseh programih, ki se izvajajo na Fakulteti za farmacijo, saj je poznavanje ustreznega izrazoslovja potrebno za bodoče farmacevte, ne glede na njihovo delovno mesto. Poleg tega se tekom študija seznanijo tudi z vsemi najpomembnejšimi izrazi s področja farmacije v angleškem in nemškem jeziku, glede na tradicijo farmacije pa je potrebno tudi poznavanje osnov latinščine. Farmaceutski terminološki slovar predstavlja nadaljevanje zavzetega dela na področju slovenske farmacevtske terminologije, ki je prvega izmed vrhuncev doseglo s prevodom Jugoslovanske farmakopeje (*Ph. Jug. III, Pharmacopoeia jugoslavica tertia, Translitteratio slovenica*), ki je bila edina v slovenščino prevedena izdaja Jugoslovanske farmakopeje. Nadaljevalo se je v 90-ih letih prejšnjega stoletja zlasti na področju farmacevtske tehnologije s Slovarjem farmacevtskih oblik in s knjižico Standardni farmacevtsko tehnološki izrazi. Od leta 1998 vsako leto izide nova izdaja oziroma dopolnilo Formulariuma Slovenicum, ki neprestano uveljavlja uporabo enotne slovenske farmacevtske terminologije v farmaciji in njej sorodnih strokah.