



## VSEBINA

### NOVE ODOBRENE UČINKOVINE V LETU 2009 V EVROPI IN ZDA

#### NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

- Posodobljene informacije o zdravilu alli (orlistat)
- Novi podatki o možnem medsebojnem delovanju med klopidoogrelom in zaviralci protoske črpalke
- Dopolnjeni podatki o varnosti zdravila Aclasta, raztopina za infundiranje (zoledronska kislina) – opozorilo o tveganju za okvaro ledvic
- Antidepresivi in tveganje za zlome kosti
- Antidepresivi – opozorilo o možni perzistentni pljučni hipertenziji pri novorojenčku
- Fluoksetin in tveganje za kongenitalne srčno-žilne napake
- Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini) – ponovna ocena podatkov o neželenih učinkih in prekinitev zdravljenja v primeru znakov intersticijske pljučne bolezni
- Antipsihotiki in tveganje za venško tromboembolijo (VTE)
- Z uporabo difosfonatov povezana osteonekroza čeljustnic

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, SI-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, Boštjan Debeljak, Jurij Fürst, Silvo Koder, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Aleš Obreza, Janez Preželj, Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

## NOVE ODOBRENE UČINKOVINE V LETU 2009 V EVROPI IN ZDA

Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.  
in prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.;  
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Leta 2009 je FDA odobrila 24 novih zdravil, med temi šest novih bioloških učinkovin (BLA; biological license applications), kar je skupaj eno več kot v letu 2008. Število novih odobrenih učinkovin je še vedno na ravni izpred 25 let. Če dodamo še izdelke, ki jih evalvira CBER (Center for Biologics Evaluation and Research), tj. alergene, izdelke iz krvi, izdelke za celično in gensko terapijo, vakcine, ksenotransplantate, tkiva in tkivne produkte, je skupna številka 35.

V Evropi je bilo pri Evropski komisiji za zdravila (EMA) opazno povečanje novo odobrenih učinkovin na 50, od tega 24 bioloških učinkovin.

Primeri, verjetno v prihodnosti pomembnih zdravil, ki jih je lani odobril CBER, sta rekombinantni *humani antitrombin* za zdravljenje podedovanega pomanjkanja antitrombina in *vakcina proti humanemu papiloma virusu* tipa 16, ki povzroča raka na materničnem vratu.

Opazna je omejena prisotnost velikih farmacevtskih podjetij in povečana prisotnost specializiranih manjših podjetij. Izjema je Novartis s štiri odobrenimi učinkovinami (*artemeter*, *lumefantrin*, *everolimus*, *kanakinumab*). Omeniti moramo še GSK z vakcinami proti raku na materničnem vratu in gripi. Biotehnoška podjetja so prispevala štiri nova zdravila (*pralitreksat*, *ofatumumab*, *romidepsin*, *ferumoksitol*). Pričakujemo lahko, da se bo delež bioloških zdravil zaradi velikega investiranja farmacevtske industrije v to področje v prihodnjih letih še povečeval.

Več kot polovica novih učinkovin, odobrenih v ZDA, pripada štirim terapevtskim področjem: *avtoimune bolezni* (3), rak (5), kardiovaskularne bolezni (3) in nevrološke bolezni (4).

Omembe vredni sta uvedba dveh novih protibakterijskih učinkovin proti rezistentnim bakterijam (*besifloksacin*, *telvancin*) in odobritev nove antidiabetične učinkovine *saksagliptin*, ki je že tretji inhibitor *dipeptidil peptidaze 4* (DPP-4). Lahko smo pričakovali, da bo FDA dal pozitivno mnenje tudi za antidiabetično učinkovino *liraglutid* (analog *glukagonu podobnega peptida 1* (GLP-1), ki ima v nasprotju s prvo učinkovino iz tega razreda ekstenatida dolgotrajnejši učinek, vendar se to leta 2009 še ni zgodilo. Vzrok je morda pojavljanje *medularnega tireoidnega karcinoma* pri glodalcih in skrb, da bi se to utegnilo pokazati tudi pri človeku. FDA je kljub temu učinku pri živalih zdravilo odobrila na začetku leta 2010.

V nasprotju s pričakovanji FDA leta 2009 še ni dala soglasja za *hitro delujoči inzulin za inhaliranje*. Novi inzulin za inhaliranje podjetja Mannkind je, kot kaže, varnejši.

Pomembna novost je *ustekimab*, katerega tarči sta interleukina 12 in 23, ter *pralitreksat*, ki se uporablja za zdravljenje perifernega limfoma T-celic. Novost je tudi *ekalantid* za zdravljenje podedovanega angioedema.

Zanimivo je, da je FDA v tem letu odobrila precej zdravilnih učinkovin, ki so v drugih delih sveta v uporabi že kar nekaj časa. *Vigabatrin* je antiepileptik, v Evropi odobren že od leta 2002, *pitavastatin* pa inhibitor reduktaze HMG-CoA, ki je na Japonskem v prometu že od leta 2003. *Bepotastin* je antihistaminik za zdravljenje alergijskega rinitisa, ki se uporablja na Japonskem že od leta 2002. Tudi kombinacija *artemeter/lumefantrin* za preprečevanje in zdravljenje malarije je v Evropi v prometu že skoraj 10 let.

V nadaljevanju so podrobneje predstavljena nekatera najbolj obetajoča zdravila, ki sta jih leta 2009 odobrili EMA in/ali FDA.

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša aritmija, ki zahteva hospitalizacijo. Klasičen antiaritmik za vzpostavitev in vzdrževanje sinusnega ritma pri AF je *amiodaron*, ki deluje prek blokade srčnih kanalov  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , in  $\text{Ca}^{2+}$ . *Drone-daron*, ki sta ga leta 2009 odobrili EMA in FDA, je derivat *amiodarona*, razvit za zmanjšanje resnih neželenih učinkov *amiodarona* (toksičnost za pljuča, jetra, oči, ščitnico, nevrološka toksičnost). Indiciran je za zdravljenje in preprečevanje ponovitev atrijske fibrilacije.

Glavni stebri protitrombotične terapije so *acetilsalicilna kislina*, ki zavira sintezo tromboksana A<sub>2</sub>, pomembnega mediatorja agregacije trombocitov, *klopidogrel*, ki kot antagonist trombocitnih P<sub>2</sub>Y<sub>1,2</sub> ADP-receptorjev preprečuje aktivacijo trombocitov, in inhibitorji glikoproteina IIb/IIIa.

Klopidogrel je danes najpomembnejša peroralna protitrombotična učinkovina (tržni delež 66 %), katere slabe lastnosti so šibak učinek pri nekaterih pacientih, pozen začetek učinkovanja in interindividualna variabilnost zaradi različnih genov, ki kodirajo encime CYP. Novi analog klopidogrela *prasugrel* izkazuje boljše farmakokinetične lastnosti. Po aplikaciji se pretvori v aktivni presnovek, ki ireverzibilno blokira trombocitni receptor ADP. Uvedli so ga v strateškem trenutku, kajti leta 2011 bo klopidogrelu potekla patentna zaščita. Proti koncu razvoja sta dve učinkovini, ki bi mu utegnili zmanjšati tržni delež (prodaja 2013 je ocenjena na 1,5 milijarde USD). To sta *tikagrelor* z enakim mehanizmom delovanja in antagonist trombocitnega receptorja SCH 520348.

Med novimi učinkovinami za zdravljenje različnih nevroloških obolenj moramo omeniti *asenapin*, ki ga je FDA leta 2009 odobrila kot nov netipični antipsihotik z antagonističnim delovanjem na receptorjih D<sub>2</sub> in 5HT<sub>2</sub> z razmerjem afinitet  $K_i$  5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> ~20. Učinkovina, ki je sicer znana že od leta 1990, se uporablja za zdravljenje shizofrenije ter manično depresivnih in bipolarnih motenj pri odraslih. Kaže nizko tendenco

ekstrapiramidalnih neželenih učinkov in povzročanja agranulocitoze. Stroški za antipsihotike znašajo danes 18,1 milijarde EUR, po predvidevanjih bodo leta 2013 samo za asenapin porabili 300 mio USD. V Evropi poteka postopek pridobivanja dovoljenja za promet za to zdravilo.

*lloperidon* je netipičen antipsihotik, ki deluje antagonistično na dopaminskih receptorjih D<sub>2A</sub> in D<sub>3</sub> ter serotoninjskih receptorjih 5-HT<sub>1A</sub> in 5-HT<sub>6</sub>. Učinkovina je najprej razvijalo podjetje Hoechst Marion Roussel, nato pa je po več prodajah in prevzemih leta 2009 za zdravljenje shizofrenije dobila dovoljenje za promet firma Vanda Pharmaceuticals. Učinkovina kaže izrazito podobnost z risperidonom, zato je stopnja njene inventivnosti majhna.

Nov pristop k zdravljenju depresije je *agomelatin*, prva agonistična učinkovina na melatoninskih receptorjih (MT<sub>1</sub> in MT<sub>2</sub>), ki je hkrati tudi antagonist receptorjev 5HT<sub>2C</sub> in zato odgovoren za povečano izločanje dopamina in noradrenalina. Prednost te učinkovine je, da nima neželenih učinkov, značilnih za SSRI. Leta 2009 ga je odobrila le EMA.

*Milnacipran* je neselektiven zaviralec privzema noradrenalina oz. serotoninina (NSRI), ki je v Evropi kot antidepresiv odobren od leta 1996. FDA ga je leta 2009 odobrila kot učinkovino za zdravljenje fibromialgije (v dvakratnem odmerku glede na antidepresivni odmerek). Zaviranje privzema serotoninina je odgovorno za antidepresivni učinek, zaviranje privzema noradrenalina pa za protibolečinsko delovanje pri kronični bolečini.

Za zdravljenje okužb z rezistentnimi bakterijami (*S. aureus*) so zdaj na voljo samo *linezolid*, *daptomicin* in *tigeciklin*. V zadnjih letih so se začele pojavljati bakterije, rezistentne na *vankomicin*, glikopeptidni antibiotik, učinkovit proti *S. aureus*, rezistentnemu proti metilicinu. Z razvojem novih polysinteznih derivatov vankomicina so poskušali obiti problem rezistence. *Telavancin* je prvi tovrstni polysintezni antibiotik, ki ga je odobrila FDA. Poleg vankomicinu enakega mehanizma delovanja – zaviranje prečne premreženja peptidoglikana – tudi ruši strukturo bakterijske membrane. Omenjeni dualni mehanizem delovanja

je odgovoren za otežen pojav rezistence. Uporablja se za zdravljenje zapletenih infekcij kože pri odraslih, povzročenih z MRSA. Med resnejšimi neželenimi učinki so reverzibilna disfunkcija ledvic in teratogenost.

Med protimikrobne učinkovine, ki so bile prejšnje leto odobrene pri FDA, spada tudi fluorokinolon 4. generacije – *besifloksacin*. V obliki očesnih kapljic je registriran za zdravljenje bakterijskega konjunktivitisa. *In vitro* zavira tudi produkcijo proinflatamatornih citokinov. V Evropi še ni odobren.

Med novimi učinkovinami je bila v tem letu najštevilnejša tudi terapevtska skupina protirakavih učinkovin. *Pralatreksat* je analog metotreksata, ki ima namesto dušika v verigi ogljikov atom in na njem propargilni substituent. Deluje kot inhibitor dihidrofolatne reduktaze. Leta 2009 je bil v EU in ZDA odobren za zdravljenje nepapilarnega prehodno celičnega karcinoma mehurja oz. za zdravljenje perifernega T-celičnega limfoma.

Rak ledvičnih celic (RCC) [2–3 % vseh rakov] so predhodno zdravili z interferonom alfa in IL-2, od leta 2005 pa so na voljo tudi kinazni inhibitorji *sofafenib*, *sunitinib* in zdaj *pazopanib*. Poleg tega zdravijo RCC tudi z *everolimusom* (glej pozneje) in protitelesom *bevacizumabom*.

*Pazopanib* je multikinazni inhibitor, ki poleg inhibicije VEGF in PDGF inhibira tudi receptor za fibroblastni rastni faktor (FGFR1), citokinski receptor (KIT) in tirozin kinazo levkocitnega receptorja (LTK). Pri raku ledvičnih celic pride do izgube funkcije Hippel-Lindau tumorskega supresorskega gena, posledica je povečana produkcija VEGF in PDGF. V primerjavi z vodilnim multikinaznim inhibitorjem za RCC sunitinibom *pazopanib* kaže manj kardiovaskularnih neželenih učinkov in večjo jetno toksičnost. *Sunitiniba* so prodali za približno milijardo USD, *pazopanibu* napovedujejo prodajo 300 mio USD leta 2015.

Rak ledvičnih celic ima veliko smrtnost – manj kot 10 % pacientov preživi pet let po odkritju, večina jih umre 30 mesecev po odkritju. Zato je iskanje novih učinkovitejših učinkovin, ki bi uspešneje zavirale to vrsto raka, zelo intenzivno.

mTOR (mammalian target of rapamycin) je kinaza, ki se nahaja v kaskadni poti prenosa signala fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K)-AKT in je pomembna tarča v razvoju RCC. Aktivacija mTOR povzroči proliferacijo številnih tumorjev ter proangiogeno signaliziranje endotelnih celic. Leta 2007 je bil odobren njen prvi inhibitor *tensorolimus*. *Rapamicin* se veže na intracelularni protein FK506, nastali kompleks inhibira kinazno aktivnost mTOR. Razvoj rapamicina je šel v smeri imunosupresiva, pripravljene so bili številni derivati, med njimi tudi *tensirolimus* in *everolimus*. *Everolimus* je kot imunosupresiv že odobren v EU od leta 2003. *Everolimus* se veže na FKBP12 in nastali kompleks inhibira mTOR kinazo, kar zmanjša aktivnost kinaz, ki ležijo v nadaljnjih stopnjah kaskadnega signaliziranja. Posledica je inhibicija proliferacije tumorskih celic in angiogeneze. FDA ga je leta 2009 odobrila za zdravljenje RCC, ki se ne odziva na zdravljenje s sunitinibom in sorafenibom. Predvidevajo, da ga bodo leta 2015 prodali za 360 mio USD.

*Romidepsin* je depsi-peptid, izoliran iz *Chromobacterium isolaceum*, ki ga je FDA leta 2009 odobrila za indikacijo »kožni T-celični limfom«. Spojina je predzdravilo, ki po redukciji disulfidnega mostu daje dve skupini SH, ki vežeta cink v aktivnem mestu histon deacetilaze, posledica česar je apoptoza tumorskih celic. Učinkovina v Evropi še nima dovoljenja za promet.

Med drugimi na novo odobrenimi nebiološkimi zdravili učinkovinami so zanimivi še *febuksostat*, *tolvaptan* in *ekalantid*. Prva učinkovina je selektivni inhibitor ksantin oksidaze, ki ga je EMA odobrila leta 2008, FDA pa leta 2009 za zdravljenje dolgotrajne hiperurikemije z znaki protina. Zavira encim ksantinoksidazo, tako da nekompetitivno blokira kanal, ki vodi do aktivnega mesta. Tako je preprečena pretvorba hipoksantina in ksantina v sečno kislino.

*Tolvaptan* je antagonist receptorja za vazopresin V2. Vazopresin oz. antidiuretčni hormon (ADH) povzroči zmanjšuje izločanje urina. Receptor za vazopresin V2 je pretežno v ledvicah. Njegova aktivacija z ADH vodi do povečane reabsorpcije vode (brez elektrolitov), kar povzroči euvolemično in hipervolemično hiponatremijo. Dolej je

znan neselektivni antagonist  $V_{1A}/V_2$  *konivaptan* za uporabo i. v. (odobren leta 2005). *Tolvaptan* se uporablja za zdravljenje odraslih s hiponatremijo, ki jih povzroča bolezen, imenovana sindrom neustreznega izločanja antidiuretčnega hormona (SIADH). Sindrom SIADH nastopi, kadar je količina ADH prevelika.

Dedni angioedem (*hereditary angioedema*; HAE) je posledica mutacije v genu, ki uravnava esterazni inhibitor C1 in s tem kaskado kalikrein/kinin. Zaradi tega otekajo grlo, koža, sluznica GIT, genitalije. Ključna stopnja v tej kaskadi je cepitev *kininogena* s kalikreinom do *bradikina* in predstavlja osnovo za razvoj inhibitorjev (kalikreina) in antagonistov (bradikina). *Ikatibant* je bil pri FDA odobren leta 2008 kot antagonist na bradikininem receptorju tipa 2 (peptidomimetik cikličnega peptida z 10 aminokisljinami). *Ekalantid* pa je prvi inhibitor plazemskega kalikreina, ki je bil odobren v ZDA za indikacijo akutnega napada dednega angioedema.

Med novimi biološkimi zdravili je treba omeniti *ofatumumab*, ki je humano monoklonalno protitelo, specifično za protein CD20. Ta je prisoten na normalnih in malignih B-limfocitih, ne pa na hematopoetskih matičnih celicah. Domena Fab protitelesa se specifično veže na CD20, domena Fc pa povzroči lizo B-celic. Uporablja se za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL), rezistentne proti *fludarabinu* in *alemtuzumabu*, in je najpogostejša oblika levkemije v Evropi ter Severni Ameriki. *Ofatumumab* ima podobno delovanje kot *rituksimab*. Kaže večjo učinkovitost na CLL-celicah kot *rituksimab*, učinkovit je tudi proti celicam, rezistentnim proti *rituksimabu*.

Novo biološko zdravilo *ustekinumab* je humano monoklonalno protitelo, ki zavre aktivnost IL-12 (z vezavo na podenoto p40) in IL-23 (vezava na podenoto p40). Tako je preprečena vezava na receptor IL-12 tipa 1 na površini celic imunskega sistema, kar prepreči aktivacijo celic imunskega sistema. Indikacija je zmerne do hude psoriaza s plaki pri odraslih, neodzivna na sistemsko zdravljenje s ciklosporinom, metotreksatom ali fotodinamično terapijo.

*Tocilizumab*, ki je bil na Japonskem že leta 2005 odobren za zdravljenje Ca-

stlmanove bolezni, je EMA odobrila leta 2009 za zdravljenje revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom, ko je bil odziv negativen pri zdravljenju z metotreksatom ali zaviralci tumorjev nekrotizirajočega faktorja (TNF) oziroma bolniki drugačnega zdravljenja niso prenašali. *Tocilizumab* je monoklonalno humano protitelo, ki se veže na receptor za IL-6, in sicer na membransko in solubilizirano obliko receptorja. Tako prepreči signaliziranje in ekspresijo genov, ki vodita do razvoja revmatoidnega artritisa.

Tako EMA kot FDA sta v tem letu odobrili *golimumab* – humano monoklonalno telo proti TNF-alfa. Posledica inaktivacije TNF-alfa je zmanjšanje vnetnih reakcij, zato so ta protitelesa indicirana za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa.

Za konec naj predstavimo še *kanakinumab*. To je protitelo proti IL-1, ki ne kaže navzkrižne reaktivnosti z drugimi interleukini. Uporablja pa se za zdravljenje bolezni, ki se pojavljajo pri osebah z okvarjenim genom za izdelavo beljakovine kriopirin. Posledica te okvare so vnetja v več delih telesa s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, izpuščaji, bolečine v sklepih in utrujenost. Takšna obolenja so Muckle-Wellsov sindrom (MWS), kronični vnetni nevrolški, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (CINCA) ter hude oblike familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (FCAS) in familiarne urtikarije na mraz (FCU), pri kateri znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu.

Vrednost in učinkovitost omenjenih novih učinkovin v terapiji bo seveda pokazala njihova uporaba v prihodnjih letih. Predvsem upamo, da se ne bo s katero od njih ponovila zgodba o rofekoksibu ali troglitazonu, saj si želimo, da bodo zdravila z njimi varna in bodo pacientom omogočala ozdravitev ali bistveno izboljšanje njihovih kroničnih obolenj.

## Literatura

1. Huges B., 2009 FDA drug approvals, *Nature Rev., Drug Disc.*, 2010, 9: 89–92
2. Podatki o novih zdravilih (EMA, FDA) (maj 2010)
3. <http://www.drugs.com/newdrugs.html> (maj 2010)
4. <http://www.pharmacistsletter.com> (maj 2010)
5. <http://knol.google.com/k/new-drug-approvals-europe-ema> (maj 2010)

## NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Milena Radoha Bergoč, mag. farm.;  
Javna agencija za zdravila in medicinske  
pripomočke

### Posodobljene informacije o zdravilu alli (orlistat)

Zdravilo alli vsebuje orlistat (60 mg) in ga izdajamo brez recepta v lekarnah. alli se uporablja za zmanjševanje telesne mase pri odraslih s čezmerno telesno maso (indeks telesne mase  $ITM \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) ob hkratni nizkokalorični dieti z zmanjšanim vnosom maščob. Orlistat (120 mg) vsebuje tudi zdravilo Xenical, ki pa se izdaja le na recept. Po zadnjem pregledu podatkov o neželenih učinkih orlistata in dopolnitvi povzetka glavnih značilnosti za zdravilo Xenical, so nove informacije vključene tudi v povzetek glavnih značilnosti in v navodilo za uporabo za zdravilo alli.

Pri informiranju bolnikov o zdravilu alli je treba biti pozoren na naslednje skupine bolnikov in upoštevati naslednje informacije:

- Bolniki z boleznimi ledvic naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo z zdravnikom, saj orlistat v redkih primerih lahko povzroči hiperoksalurijo in oksalatno nefropatijo.
- Ob sočasnem jemanju levotiroksina in orlistata pride do medsebojnega delovanja do te mere, da hipotirodizem ni ustrežno nadzorovan. To je lahko povezano z zmanjšano absorpcijo levotiroksina. Bolniki, ki jemljejo levotiroksin, naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo z zdravnikom. Levotiroksin in orlistat je treba jemati s časovnim zamikom in verjetno je, da je treba prilagoditi odmerek levotiroksina.
- Poročali so o primerih konvulzij pri sočasni uporabi orlistata in antiepileptikov, kot sta na primer valproat in lamotrigin. Vzročne povezave za medsebojno delovanje ni mogoče izključiti. Orlistat namreč lahko zmanjša absorpcijo antiepileptika, kar lahko vodi do konvulzij. Bolniki, ki jemljejo

zdravila za zdravljenje epilepsije, naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo z zdravnikom, saj je potrebno skrbno spremljanje zaradi možnih sprememb v pogostnosti in jakosti konvulzij. V primeru sprememb je treba bolnikom svetovati, naj zdravila za zdravljenje epilepsije in zdravila alli ne jemljejo sočasno.

- Pri zdravljenju z orlistatom so poročali tudi o primerih pankreatitisa, ki je dodan med neželene učinke zdravila alli. Pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možno oceniti.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki zdravila alli so: mastno ali oljnato blato, flatulenca, nujno odvajanje blata, oljnat izcedek, mehko blato. Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov) neželeni učinki so: bolečina v trebuhu, inkontinenca blata, tekoče blato, povečana pogostnost odvajanja blata.

Za celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Alli glejte: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2009/2009112470131/anx\\_70131\\_sl.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2009/2009112470131/anx_70131_sl.pdf)

### Novi podatki o možnem medsebojnem delovanju med klopidogrelom in zaviralci protonske črpalke

V decembrski številki Farmakona smo poročali o možnem medsebojnem delovanju med klopidogrelom in zaviralci protonske črpalke. Ob upoštevanju podatkov iz študij, zaključenih po prvi oceni, sta CHMP in delovna skupina za farmakovigilanco pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) sklenila, da ni pričljivih dokazov, na podlagi katerih bi bilo treba v povzetek glavnih značilnosti klopidogrela vključiti opozorilo o medsebojnem delovanju za vse zaviralce protonske črpalke. Študije so namreč potrdile medsebojno delovanje med klopidogrelom in omeprazolom ter esomeprazolom, kar zmanjša učinek na zaviranje agregacije trombocitov in tako poveča tveganje za trombotične dogodke, skupaj z akutnim miokardnim infarktom. Zato je opozorilo glede medsebojnega delovanja posodobljeno, in sicer naj se **klopidogrel ne uporablja sočasno z omeprazolom ali esomeprazolom**.

Za več informacij glejte: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

### Dopolnjeni podatki o varnosti zdravila Aclasta, raztopina za infundiranje (zoledronska kislina) – opozorilo o tveganju za okvaro ledvic

Zdravilo Aclasta se uporablja za zdravljenje osteoporoze pri moških in postmenopavzalnih ženskah ter za zdravljenje osteoporoze, povezane z dolgotrajnim zdravljenjem s sistemskimi glukokortikoidi. Uporablja se tudi za zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

Poročali so o primerih okvare ledvic po uporabi zdravila, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic ali z drugimi dejavniki tveganja, kar vključuje višjo starost bolnika, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja ali dehidracijo po odmerjanju zdravila Aclasta. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali s katerim od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja je redko prišlo do ledvične odpovedi, zaradi katere bi bila potrebna dializa ali bi se končala s smrtjo. Da bi zmanjšali neželene učinke na ledvice je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Pred vsakim odmerjanjem zdravila Aclasta je treba določiti očistek kreatinina.
- Zdravila Aclasta ne smejo prejemati bolniki z očistkom kreatinina  $< 35 \text{ ml/min}$ .
- Pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic je lahko prehodno zvišanje koncentracije kreatinina v serumu izrazitejše.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba presoditi o spremljanju koncentracije kreatinina v serumu.
- Pri sočasni uporabi zdravila Aclasta z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost.
- Pred odmerjanjem zdravila Aclasta morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zdravila Aclasta ne sme presegati 5 mg, infuzija pa mora trajati najmanj 15 minut.

Za celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila glejte: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2010/2010051276349/anx\\_76349\\_sl.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2010/2010051276349/anx_76349_sl.pdf)

## Antidepresivi in tveganje za zlome kosti

Po objavi izidov kohortne študije v letu 2007, ki so nakazali dvakrat večje tveganje za zlome kosti pri bolnikih, starih 50 let in več, ki so se zdravili z antidepresivi iz skupine SSRI več kot pet let, ter še dveh študij, ki kažeta na povežavo med zdravljenjem s SSRI in zmanjšanjem mineralne gostote kosti, je delovna skupina za farmakovigilanco signal še nadalje raziskala in pregledala podatke iz kliničnih študij, spontanega poročanja ter literature. V oceno so bili vključeni antidepresivi iz skupine SSRI in triciklični antidepresivi. Glede na razpoložljive dokaze in ob upoštevanju omejitev in teže dokazov delovna skupina za farmakovigilanco predlaga, da se informacija o ugotovljenem povečanem tveganju za zlome kosti vključi v informacije o zdravilih iz obeh skupin. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Dopolnitev se nanaša na naslednja zdravila:

- selektivni zaviralci privzema serotonina: citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin;
- triciklični antidepresivi: amitriptilin, klomipramin, dosulepin, doksepin, imipramin, lofepramin, nortriptilin.

Za več informacij glejte: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phwvp/17301110en.pdf>

## Antidepresivi – opozorilo o možni perzistentni pljučni hipertenziji pri novorojenčku

Nove študije potrjujejo, da uporaba antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) v nosečnosti, še posebno v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za razvoj perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN). Delovna skupina za farmakovigilanco je ovrednotila razpoložljive podatke za citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin ter duloksetin, mirtazapin in venlafaksin.

Perzistentna pljučna hipertenzija je stanje, pri katerem se zaradi visokega tlaka v pljučih krvni obtok novorojenčka ne prilagodi na dihanje zunaj maternice. Tako je moten pretok krvi skozi pljuča in srce, novorojenček pa zaradi

pre nizke vsebnosti kisika v krvi diha hitreje in ima modrikast ten. Navedeni simptomi perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku se navadno pojavijo v 24 urah po rojstvu.

Ocenili so, da je pogostnost PPHN pri populaciji, ki se je zdravila s SSRI, približno 5 primerov/1000 nosečnosti, medtem ko je pogostnost PPHN v splošni populaciji 1–2 primera na 1000 nosečnosti. Kvantitativno je tveganje ocenjeno kot zelo nizko. Čeprav v študijah niso ovrednotili tveganja pri uporabi venlafaksina, duloksetina in mirtazapina, pa zaradi podobnega načina delovanja (venlafaksin in duloksetin zavirata ponovni privzem serotonina in adrenalina, mirtazapin je antagonist presinaptičnih receptorjev  $\alpha_2$  in poveča raven serotonina), potencialnega tveganja ni možno izključiti.

Ženskam, ki so v nosečnosti (ali v pozni nosečnosti) jemale antidepresive iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina ali druge serotoninergične antidepresive, je treba svetovati, naj na to opozorijo zdravnika in babico pri porodu in naj se v primeru znakov PPHN pri novorojenčku takoj posvetujejo z zdravnikom.

Za več informacij glejte: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phwvp/17301110en.pdf>

## Fluoksetin in tveganje za kongenitalne srčno-žilne napake

Delovna skupina za farmakovigilanco je ocenila podatke metaanalize študij (vključenih 9 študij), v katerih so poročali o kongenitalnih srčno-žilnih napakah pri otrocih, katerih matere so jemale fluoksetin v prvem trimesečju nosečnosti. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je zdravljenje s fluoksetinom v prvem trimesečju nosečnosti lahko povezano s povečanim tveganjem za srčno-žilne napake pri otroku. Tveganje se poveča na 2 primera/100 otrok v primerjavi s pričakovano pogostnostjo prirojenih srčno-žilnih napak pri splošni populaciji, ki je 1 primer/100 otrok. Delovna skupina za farmakovigilanco tudi meni, da je treba prej opisano tveganje pretehtati glede na tveganja, povezana z nezdravljeno depresijo med nosečnostjo. Povzetek glavnih značilnosti zdravil in navodil za uporabo zdravil, ki vsebu-

jejo fluoksetin, bo dopolnjen z novimi informacijami.

Za več informacij glejte: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phwvp/10206710en.pdf>

## Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini) – ponovna ocena podatkov o neželenih učinkih in prekinitiv zdravljenja v primeru znakov intersticijske pljučne bolezni

Spontana poročila in objave v literaturi o možni povezavi med statini in motnjami spanja, motnjami (izgubo) spomina, spolno disfunkcijo, motnjami mokrenja, depresijo ter intersticijsko pljučno boleznijo so sprožila ponovno oceno podatkov za celotno skupino zaviralcev reduktaze HMG-CoA (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin in simvastatin).

V oceni so zajeli podatke iz spontanega poročanja, kliničnih študij in strokovne literature. Podatki iz kliničnih študij za nekatere statine kažejo večjo pogostnost motenj spanja ter motenj spomina v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Prav tako nekatera spontana poročila, v katerih je dokumentirano izboljšanje po prekinitvi zdravljenja in ponoven pojav teh neželenih učinkov po ponovni uvedbi zdravljenja, potrjujejo možno povežavo med statini in motnjami spanja (kot na primer nespečnost, nočne more) ter motnjami spomina. Podatki iz spontanega poročila tudi potrjujejo, da so statini lahko povezani s spolno disfunkcijo, depresijo ter intersticijsko pljučno boleznijo. Povežave med motnjami mokrenja in statini niso potrjili.

Sprejeto je priporočilo za posodobitev in usklajitev povzetkov glavnih značilnosti teh zdravil v vsej EU z vključitvijo zgoraj navedenih možnih neželenih učinkov ter opozorilom, da je treba zdravljenje s statini pri sumu (znaki so lahko dispneja, neproduktiven kašelj, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja – utrujenost, hujšanje, zvišana telesna temperatura) na intersticijsko pljučno bolezen prekiniti.

Za več informacij glejte: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phwvp/72025609en.pdf>

## NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Anja Prešern, dr. med., Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

### Antipsihotiki in tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Evropska agencija za zdravila (EMA) opozarja, da je pred začetkom zdravljenja z antipsihotiki treba **prepoznati dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo**.

Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) je na podlagi spontanov poročil o neželenih učinkih in objavljene literature opravila pregled tveganja za vensko tromboembolijo ob uporabi antipsihotikov in sklenila, da povezava med VTE in antipsihotiki ni izključena. Razlikovanje med stopnjami tveganja za različne učinkovine (priporočila so bila izdana na podlagi pregleda 36 različnih učinkovin) ni bilo mogoče.

Zato je koordinacijska skupina za postopke z medsebojnim priznavanjem in za decentralizirane postopke (CMDh) oktobra 2009 izdala priporočilo o **spremembi povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo**. Med podatke o zdravilu je vključila besedilo o možnem pojavu VTE (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) ob jemanju antipsihotikov in opozorilo, da je treba **pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem dejavnike tveganja prepoznavati ter uvajati potrebne preventivne ukrepe**.

Za več informacij glejte: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/66624309en.pdf>

### Z uporabo difosfonatov povezana osteonekroza čeljustnic

Osteonekroza čeljustnic v zvezi z uporabo difosfonatov je redek, a resen in najpogostejše ireverzibilni neželeni učinek zdravila. Zaradi velikega števila poročil o osteonekrozi, o kateri so poročali ob uporabi difosfonatov, je delovna skupina za farmakovigilanco

(PhVWP) preučila njegove potencialne vzroke.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je definiral »z uporabo difosfonatov povezano osteonekrozo čeljustnic« kot izpostavljeno ali nekrotično maksilofacialno kostnino, ki vztraja vsaj osem tednov, pri čemer bolnik prejema ali je prejemal difosfonate ter predhodno ni bil obsevan na območju čeljusti.

#### Delovanje difosfonatov

Zaradi velike afinitete difosfonatov do mineralne kostnine in trdne vezave na hidroksiapatit je lokalna koncentracija učinkovine v kosti, še posebno na mestih aktivne preobrazbe kostnine, visoka. Delovanje difosfonatov temelji na zaviranju delovanja osteoklastov in posledično zmanjšani resorpciji kosti. Vzrok za veliko pojavnost osteonekroz prav v čeljustnicah je najverjetneje povezan z edinstvenim sistemom prekrvitve ter s strukturnimi, funkcionalnimi in mikrobiološkimi značilnostmi zgornje in spodnje čeljustnice. Dobra prekrvitev čeljustnic je najverjetneje vzrok za visoko koncentracijo difosfonatov v tem predelu. Zaradi pritiskov, ki se ustvarjajo ob žvečenju, in zaradi zob je presnova kosti močnejše izražena. Ob dentalnih posegih in zobnih obolenjih se ta še poveča. Ker jih pred zunanjimi vplivi varujeta le tanka plast sluznice in pokostnica, so omenjene kosti obraza še bolj dovzetne za poškodbe in okužbe. Poleg tega pa zobe od kostnine ločuje le tanko vezivno tkivo, ki dopušča razmeroma lahek vdor mikroorganizmov.

Patofiziologija osteonekroze čeljustnic še ni povsem razjasnjena, predlaganih pa je bilo več mehanizmov, npr. imunomodulacija, okužba, čezmerno zmanjšanje presnove kosti, otežena angiogeneza, vpliv toksičnosti difosfonatov na mehko tkivo, neposreden vpliv na kost, hipokalcemija in sekundarni hiperparatiroidizem.

#### Dejavniki tveganja

Čeprav dejavniki tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnic še niso povsem pojasnjeni, podatki kažejo, da so najpomembnejši dejavniki tveganja za osteonekrozo čeljustnic, povezano z difosfonati: **jakost difosfonatov** (večje tveganje pri večji jakosti), **način jemanja zdravila** (večje tveganje pri *i. v.* kot pri

peroralnem jemanju) in **kumulativni odmerki zdravila**. Za druge dejavnike tveganja (trajanje in vrsta malignega obolenja, sočasno jemanje drugih zdravil, spol, genetski dejavniki, razvade, sočasne druge bolezni) dokazi vplivnosti niso tako trdni, kljub temu pa jih je ob pripravi ocene tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnic pri posameznem bolniku treba upoštevati.

Iz literaturnih poročil je razvidno, da je tveganje za osteonekrozo čeljustnic veliko večje pri onkoloških bolnikih, ki prejemajo difosfonate intravensko, kot pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate peroralno za zdravljenje osteoporoze/Pagetove bolezni.

Večje tveganje za osteonekrozo čeljustnic so opazili pri bolnikih z anamnezo dentalnih bolezni, skupaj z invazivnimi dentalnimi posegi, dentalnimi poškodbami, boleznimi obzobnih tkiv in slabo nameščenimi zobnimi protezami. Po udariti pa je treba, da je vprašanje, ali je invazivni dentalni poseg vzrok za osteonekrozo ali le njena korektivna posledica, še vedno nerešeno.

#### Preventivni ukrepi

Sorazmerni s tveganjem za razvoj osteonekroze čeljustnic naj bodo tudi **preventivni dentalni ukrepi** pred začetkom zdravljenja z difosfonati in med njim. CHMP priporoča zobni pregled pred začetkom zdravljenja pri bolnikih z rakom, pri neonkoloških bolnikih pa svetuje pregled le, če je dentalno stanje bolnika slabo. Prav tako poudarja pomembnost dobre ustne higiene, rednih pregledov pri zobozdravniku in obveščanja zdravnika o znakih, kot so premičnost zob, bolečina ali otekline.

Evropska agencija za zdravila (EMA) bo še naprej skrbno spremljala tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnic pri jemanju difosfonatov. S kliničnimi in epidemiološkimi študijami želi raziskati glavne vzroke za nastanek te bolezni, njene dejavnike tveganja in uvesti postopke za minimiziranje tveganja.

Več informacij najdete na spletni strani: <http://www.ema.europa.eu/htmls/human/opiniongen/bisphosphonates.htm>