



VSEBINA

Nove učinkovine v letu 2010

Izdaja dovoljenja za promet s prvimi homeopatskimi zdravili v Republiki Sloveniji

Nove informacije o zdravilih

Poročanje o neželenih učinkih zdravil v letu 2010

EMA vzpostavila javni register kliničnih preskušanj

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 UČINKOVINE V LETU 2010

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

Tudi v letu 2010 se je nadaljeval trend upadanja števila v terapijo uvedenih novih učinkovin, ki ga zaznavamo od leta 2000. FDA je leta 2010 odobrila 15 novih molekularnih entitet (NME) in 6 novih bioloških učinkovin, kar je rahel upad v primerjavi z letoma 2009 in 2008. EMA je v letu 2010 odobrila le 15 novih učinkovin, kar je precej manj kot lani. V večini primerov gre za različne učinkovine, saj odobritev skoraj praviloma pri eni od obeh agencij prehitava drugo agencijo za eno leto. Le v posameznih primerih se zgodi, da je ista učinkovina odobrena pri obeh najpomembnejših regulatornih agencijah v istem letu.

V letu 2010 se je povečalo število odobrenih učinkovin za specialne oziroma redke bolezni, kot so *velaglyceraza alfa* za zdravljenje Gaucherjeve bolezni, *tesamorelin* za zdravljenje HIV lipodistrofije, *incobotulinumtoxin A* za zdravljenje cervikalne distonije in blefarospazma. Vzrok lahko iščemo v želji farmacevtskih podjetij, da pokažejo delničarjem in bolnikom uspešne pristope zdravljenja, čeprav na omejenem terapevtskem področju prinaša višjo oceno njihovega dela kot priprava učinkovin *me-too* (*mi tudi*) za množično uporabo (npr. statini). Biološke učinkovine so predstavljale četrtnino novoregistriranih učinkovin, v prihodnjih letih pa jih bo še več, predvsem zaradi stimulacije FDA, ki zanje podeljuje podjetjem 12-letno ekskluzivnost.

Več kot eno novo učinkovino je uspelo registrirati samo Novartis (*ingolimod*, *konjugirano cepivo proti meningokokom skupin A, C, W135 in Y*), ki je bil po številu novo odobrenih učinkovin vodilen tudi v letu 2009.

Leta 2010 je bil opuščen razvoj številnih učinkovin v poznih fazah razvoja, kar je za farmacevtska podjetja velika izguba. Med temi učinkovinami ima prednost protitelo *okrelizumab* za zdravljenje lupusa.

Med novimi učinkovinami je treba posebej omeniti *denosumab* (protitelo za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze, ki deluje v zgodnejši fazi razvoja osteoporoze kot bisfosfonati), za katerega pričakujejo razširitev indikacij za zaviranje tvorbe metastaz v kosteh. Druga zelo obetavna učinkovina je *si-poleucel-T*, vakcina proti raku na prostati (pacientove bele krvničke po izolaciji vežejo s kislom fosfatazo – antigenom, značilnim za rak na prostati – in jih nato znova injicirajo pacientu). *Cabazitaksel* pa je učinkovina iz skupine taksanskih protirakavih učinkovin, ki ji je uspelo v doslej najkrajšem času pridobiti registracijo pri FDA.

Največ novih učinkovin (4) je bilo leta 2010 odobrenih za zdravljenje rakavih obolenj – trend naraščanja njihovega deleža se bo verjetno še nadaljeval. Obe sintezni učinkovini (*cabazitaksel* in *eribulin*) delujeta protirakavo prek spreminjanja integritete mikrotubulov. *Sipuleucel-T* je prva terapevtska vakcina proti raku, ki je dobila registracijo FDA, *denosumab* pa je humano monoklonalno protitelo za zdravljenje postmenopavzalnih žensk z osteoporozo za preprečevanje zlomov kosti in za zdravljenje moških z rakom prostate, zdravljenih s hormonsko terapijo.

Cabazitaksel je nov taksan, ki v nasprotju s paklitakselom in docetakselom ni substrat za P-glikoprotein ABCB1, ki črpa obe učinkovini iz celice po njuni aplikaciji, kar je vzrok za rezistenco proti prej omenjenim taksanom. FDA ga je odobrila junija 2010 v kombinaciji s prednizonom za zdravljenje metastazirajočega raka prostate. Vezava taksanov na tubulin povzroči stabilizacijo mikrotubulov, kar zavira proces celične delitve in vodi v celično smrt. Sprememba v molekuli, ki povzroči, da učinkovina ni substrat za P-glikoprotein, je metiliranje dveh hidroksi skupin v osrednjem obroču.

Halihondrin B je polieterni makrolid, izoliran pred 25 leti iz spužve *Halichondria okadae*. Njegova tarča so mikrotubuli in ima zato protitumorno delovanje, vendar pa ta spojina interagira z njimi drugače kot že do zdaj znane učinkovine z delovanjem na mikrotubule (taksani, epotiloni, *Vinca* alkaloidi). Indiciran je pri metastazirajočem raku prsi. Njegov enostavnejši analog *eribulin*, ki

je bil odobren lani, ima ohranjeno protitumorno aktivnost, v zadostnih količinah ga lahko pridobivajo sintezno. Tvori agregate s tubulinom, zavira razrast mikrotubulov, nastanek delitvenega vretena in povzroči apoptozo hitro delečih se rakavih celic.

Maja 2010 je EMA odobrila *denosumab* za zdravljenje osteoporoze pri postmenopavzalnih ženskah in za zdravljenje moških z rakom prostate, zdravljenih s hormonsko terapijo. Dva meseca kasneje ga je odobrila tudi FDA, vendar samo za zdravljenje postmenopavzalnih žensk z osteoporozo. *Denosumab* je humano monoklonalno protitelo, pridobljeno s transgensko tehnologijo. Z veliko afiniteto in specifičnostjo se veže na RANK (receptorski aktivator nuklearnega faktorja κ B) ligand in prepreči njegovo interakcijo z receptorjem RANK na površini osteoklastov in njihovih prekurzorjev.

Interakcija med citokinom RANK ligand in njegovim receptorjem RANK na površini osteoklastov ter njihovih prekurzorjev ima namreč ključno vlogo pri tvorbi, funkciji in preživetju osteoklastov. *Denosumab* tako inhibira nastanek, funkcijo in preživetje osteoklastov ter tako zmanjšuje resorpcijo kosti in poveča kostno maso in trdnost kosti.

Sipuleucel-T je prva terapevtska vakcina proti raku, ki jo je odobrila FDA. Uporablja se za zdravljenje asimptomatičnega metastazirajočega karcinoma prostate. Sedanja klasična terapija za to vrsto raka je *docetaxel*, ki podaljša preživetje za 2,4 meseca. Prostatična kislina fosfatasa (PAP) je izražena v 96 % rakov prostate in je značilen antigen prostatnih rakastih celic. Protein, dobljen s fuzijo PAP in GM-CSF (granulocitni makrofagni stimulirajoči faktor), je bolj imunogena molekula od PAP in se uporablja za proizvodnjo *sipuleucela-T*. *Sipuleucel-T* predstavlja avtologne mononuklearne celice (APC) iz periferne krvi pacienta, ki so bile aktivirane v celični kulturi z rekombinantnim humanim PAG-GM-CSF. V kliničnih študijah so pokazali podaljšanje preživetja za približno 4 mesece v primerjavi s placebom.

V letu 2010 je bila odobrena le ena protimikrobna učinkovina – *ceftarolin fosamil*. Je cefalosporin pete generacije (edini drugi cefalosporin pete generacije je *ceftobiprol*), aktiven proti MRSA. Ima širok spekter delovanja proti grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, uporablja pa se za zdravljenje pljučnic ter kompliciranih infekcij kože.

Vernakalant je učinkovina za zdravljenje atrijske fibrilacije, za katero je doslej najpogostejša terapija z zaviralci adrenergičnih

receptorjev beta ali antiokoagulantni (za preprečitev možganske kapi). Učinkovina nima strukturne podobnosti z doslej najboljšimi učinkovinami za vzpostavitev sinusnega ritma pri atrijski fibrilaciji amiodaronom in dronedaronom. *Vernakalant* selektivno deluje na atrijske Na^+ in K^+ kanale I_{Kur} , I_{KACh} podaljša atrijski refraktorni čas brez vpliva na ventrikularni refraktorni čas. V kliničnih študijah ATHIII (kontrolna skupina je prejela placebo) in AVRO (primerjava z amiodaronom) se je izkazal za zelo učinkovitega. V študiji ATI se je normaliziral srčni ritem po 90 minutah pri 51 % pacientov (4 % pri placebo), v študiji AVRO pa po 90 minutah pri 52 % (5,2 % pri amiodaronu). Odobren je bil za uporabo *i. v.*, peroralna oblika s podaljšanim sproščanjem pa je v razvoju.

Nova odobrena učinkovina za zdravljenje kardiovaskularnih obolenj je tako kot *vernakalant* tudi *tikagrelor*. Je antiagregatorna učinkovina, po delovanju podobna klopido-grelu, ki deluje kot ireverzibilni antagonist receptorja P2Y_{12} ADP na trombocitih. Pomanjkljivost klopido-grela je počasna pretvorba v aktivno obliko in interindividualna variabilnost učinka zaradi polimorfizma encimov, udeleženih pri pretvorbi v aktivno obliko. Leta 2009 so v EU odobrili prasugrel s hitrejšim nastopom učinka, vendar večjo nevarnostjo povzročanja krvavitvev. *Tikagrelor* je reverzibilni antagonist receptorja P2Y_{12} na trombocitih. Odkrit je bil na osnovi sistematičnih modifikacij purinskega jedra in stranske verige molekule ADP. V klinični študiji PLATO (18.000 pacientov) je pri pacientih z akutnim koronarnim sindromom bolj zmanjšal smrtnost po 12 mesecih (9,8 %) kot klopido-grel (11,7 %). V EU je indiciran za preprečevanje tromboemboličnih dogodkov pri pacientih z akutnim koronarnim sindromom skupaj z acetilsalicilno kislino (dualna antitrombotična terapija). Marca 2011 v ZDA še ni bil registriran zaradi izkazane večje učinkovitosti *klopido-grela* v tej regiji, vendar je podrobnejša analiza pokazala, da je bilo odmerjanje aspirina v tej regiji pri študiji večje, zato podatki med študijami niso primerljivi.

Roflumilast so v EU odobrili julija 2010 za vzdrževalno zdravljenje resne kronične obstruktivne pulmonalne bolezni (COPB) v kombinaciji z bronhodilatatorjem. COPB je kronično vnetno pljučno obolenje, ki nastane kot posledica kajenja in onesnaženega zraka. Običajno jo spremljata srčno popuščanje in metabolični sindrom. Dosedanja terapija je bila simptomatična z aplikacijo bronhodilatatorjev (npr. salmeterol ali tiotropij) in inhalacijskih kortikosteroidov. *Roflumi-*

last deluje kot inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), ki je glavni encim, odgovoren za inhibicijo razgradnje cAMP in cGMP v celicah imunskega sistema, posledici česar sta zaviranje aktivacije imunskih celic in zaviranje izločanja vnetnih mediatorjev iz njih. Neželeni učinki so posledica sistemskega metabolnega sindroma.

Fingolimod je prva peroralna učinkovina za zdravljenje multiple skleroze (MS), ki je akutna kronična avtoimuna bolezen centralnega živčnega sistema. *Fingolimod* je modulator receptorjev za sfingozin-1-fosfat, ki prek interakcije z receptorjem za sfingozin 1-fosfat (S1P₁) regulira migracijo podpopulacije limfocitov v centralnem živčnem sistemu in njihovo interakcijo z astrociti. Dobljen je bil z derivatizacijo glivnega presnovka *miriociina*.

Novo odobrena učinkovina v prejšnjem letu, ki je tudi indicirana za zdravljenje multiple skleroze, je *dalfampridin*. Je blokator K-kanalov v živčnih celicah, posledice tega pa so podaljšan akcijski potencial, povečanje izločanja neurotransmiterjev in izboljšanje vizualnih funkcij, motoričnih spretnosti, odpravlja pa tudi utrujenost pri multipli sklerozi. Kot zdravilo sirota je bil leta 2010 odobren le v ZDA.

Prav tako je bil, tokrat le v Evropi, kot zdravilo sirota odobren *amifampridin*. V nasprotju z *dalfampridinom* je ta učinkovina zaviralec kalcijevih kanalov v presinaptičnih nevronih, kjer blokada kalcijevih kanalov povzroči povečano izločanje acetilholina. Uporablja se za zdravljenje kongenitalnih miasteničnih sindromov.

Lurasidon je nov netipični antipsihotik, antagonist receptorjev D-2, 5HT-2A, 5HT-7, 5HT-1A, NA-2c. Uporaben je za zdravljenje shizofrenije, poteka pa tudi študija za zdravljenje bipolarnе motnje.

Peglotikaza je rekombinantna uratna oksidaza konjugirana z monometoksi polietilenglikolom. Uporablja se za zdravljenje kronične putike pri odraslih osebah, neodzivnih na konvencionalno terapijo z alopurinolom ali febuksostat (inhibitorja ksantinske oksidaze). Pri drugih vrstah (ne človeku!) uratna oksidaza pretvarja urat v bolj vodotopen allantoin. Pegiliranje rešuje problem imunogenosti, hkrati pa podaljša razpolovni čas uratne oksidaze.

Med na začetku omenjene učinkovine »speciality care« (ki so uvrščene v skupino zdravil sirot) sodita lani odobrena *tesamorelin* in *velagluceraza alfa*. *Tesamorelin* je analog hormona hipotalamusa *somatoliberina* (GHRH) in je bil registriran pri FDA novembra 2010

za zmanjševanje abdominalnega odlaganja maščevja pri s HIV okuženih pacientih z lipodistrofijo. Ker imajo ti pacienti zmanjšano izločanje ravnega hormona, so najprej proučevali njegovo uporabo, vendar je bila povezana z inzulinsko rezistenco. Izkazalo se je, da proti lipodistrofiji bolje deluje somatoliberin, vendar je njegova uporaba zaradi neugodnih farmakokinetičnih lastnosti (hitra metabolična razgradnja z dipeptidil peptidazo 4 (DPP4)) neprimerna. *Tesamorelina* DPP4 ne hidrolizira, njegova aplikacija pa precej poveča koncentracijo ravnega hormona. *Tesamorelin* je prva učinkovina za zmanjševanje visceralnega adipoznega tkiva (VAT) pri HIV-pacientih z lipodistrofijo.

Velaglyceraza alfa predstavlja N-glikozilirani encim z enako aminokislinsko sekvenco kot naravna β -glukocerebrozidaza, vendar je v sladkornem delu molekule velik delež manoze, zaradi česar se internalizira prek vezave na manozni receptor. Uporablja se za zdravljenje Gaucherove bolezni tipa I, pri kateri se kaže pomanjkanje *glukocerebrozidaze*, ki katalizira razgradnjo sfingolipida glukocerebrozida na ceramid in glukozo. Glukocerebrozid se nabira v lizosomih makrofagov kostnega mozga, vranice, posledice tega pa so trombocitopenija, anemija, povečanje jeter in vranice. Ker je bolnikov z Gaucherjevo boleznijo malo, velja ta bolezen za redko, zato *velaglycerazo alfa* uvrščamo v skupino zdravil sirot, na voljo pa je v obliki praška za pripravo raztopine za infundiranje.

Pravo terapevtsko vrednost omenjenih novih odobrenih učinkovin bo seveda pokazala njihova uporaba v naslednjih letih. Predvsem upamo, da se ne bo s katero od njih ponovila zgodba o anti-diabetiku rosiglitazonu, ki so ga lani umaknili tako z evropskega kot ameriškega trga zaradi neželenih učinkov na kardiovaskularni sistem. Samo varna zdravila bodo pacientom omogočala ozdravitev ali bistveno izboljšanje njihovih kroničnih obolenj.

Literatura

- Mullard A., 2010 FDA drug approvals, *Nature Rev., Drug Disc.*, 2011, 10: 82–95.
- Mullard A., 2010 in reflection, *Nature Rev., Drug Disc.*, 2011, 10: 7–9.
- Podatki o novih zdravilih (EMA, FDA) (maj 2011)
- <http://www.drugs.com/newdrugs.html> (maj 2010)
- <http://www.pharmacistsletter.com> (maj 2011)
- <http://knol.google.com/k/new-drug-approvals-europe-ema> (maj 2011)

IZDAJA DOVOLJENJA ZA PROMET S PRVIMI HOMEOPATSKIMI ZDRAVILI V REPUBLIKI SLOVENIJI

Mag. Barbara Razinger, mag. farm., Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je izdala prva dovoljenja za promet s homeopatskim zdravilom po poenostavljenem postopku.

Zakonska ureditev homeopatskih zdravil

Homeopatska zdravila so urejena z zakonodajo Evropske unije, ki jo je morala Slovenija kot država članica te skupnosti prenesti v svoj pravni red. Zakonodaja omogoča dajanje v obtok varnih in kakovostnih zdravil in tako prispeva k varovanju javnega zdravja.

Po Direktivi 2001/83/ES so morale države članice za homeopatska zdravila uvesti poseben poenostavljeni postopek pridobitve dovoljenja za promet (registracije), pri katerem v vlogah za pridobitev dovoljenja za promet s homeopatskim zdravilom ni treba predložiti dokazil o učinkovitosti homeopatskega zdravila oziroma podatkov o kliničnem preizkušanju. Vloga mora poleg administrativnih in splošnih podatkov vsebovati dokumentacijo o kakovosti in varnosti homeopatskega zdravila. Vsebovati mora dokazila, da niti vhodne snovi niti končni izdelek ne vsebujejo patogenih snovi in da s homeopatskim zdravilom ni možen prenos humanih in živalskih virusnih, bakterijskih in drugih nalezljivih bolezni (določila Evropske farmakopeje glede mikrobiološke kakovosti in glede zmanjševanja tveganja prenosa prenosljivih spongiformnih encefalopatij (TSE) na najmanjšo možno mero in druga določila za zmanjševanje tveganj).

Poenostavljen postopek je mogoč samo za homeopatska zdravila, ki izpolnjujejo naslednje pogoje:

- so le za peroralno ali zunanjo uporabo (ne smejo biti v obliki injekcij);
- na ovojnicah in v navodilih za uporabo ne smejo imeti navedenih zdravilnih učinkov oziroma terapevtskih indikacij ali informacij, ki se na te nanašajo;
- imeti morajo zadostno stopnjo razredčitve, da je zagotovljena varnost: ne

smejo vsebovati več kot 1 del matične tinkture na 10.000 delov topila ali nosilca ali več kot 1/100 najmanjšega odmerka, ki se uporablja v alopatiji za zdravila, ki se izdajajo le na recept, razen če Evropska komisija na podlagi novih znanstvenih dokazil ne odloči drugače.

Homeopatska zdravila nimajo dokazane učinkovitosti, zato mora biti to navedeno tudi na ovojnicah teh zdravil.

Homeopatska zdravila v slovenski zakonodaji določata predvsem 14. člen Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08) in Pravilnik o homeopatskih zdravilih za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 94/08).

Z dovoljenjem za promet oziroma registracijo homeopatskih zdravil je zagotovljeno, da imajo ljudje dostop do preverjenih in varnih homeopatskih zdravil, če se odločijo zanje.

NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Priprava: Anja Prešern, dr. med.; Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

EMA odobrila zdravilo Avastin (bevacizumab) v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje določenih bolnic z rakom dojke

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je odobril spremembo dovoljenja za promet z zdravilom Avastin. Zdravilo je zdaj v kombinaciji s kapecitabinom indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje metastaziranega raka dojke, pri katerih zdravljenje z drugimi kemoterapevtiki, vključno s taksani ali antraciklini, ni primerno.

Bolnice, ki so bile v zadnjem letu izpostavljene kemoterapiji s taksani ali antraciklini, nove kombinacije ne smejo prejeti.

Za zdravljenje drugih bolnic z metastaziranim rakom dojke se zdravilo uporablja v kombinaciji s paklitakselom.

Decembra lani je CHMP sicer izdal negativno mnenje glede uporabe zdravila Avastin v kombinaciji z običajnimi citotoksičnimi kemoterapevtiki, skupaj s kapecitabinom, kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje meta-

staziranega raka dojke. Odbor je sklenil, da čeprav podatki kažejo na majhno povečanje obdobja preživetja brez napredovanja bolezni, drugih klinično pomembnih učinkov na celotno preživetje ali z zdravjem povezano kakovost življenja niso opazili. Ker relativno majhne koristi niso odtehtale visoke toksičnosti zadevne kombinacije zdravil, je Odbor takrat sklenil, da te nove indikacije ne bo odobril.

Na prošnjo vlagatelja je Odbor znova pregledal podatke in aprila letos izdal pozitivno mnenje glede spremembe dovoljenja za promet z zdravilom. Ugotovil je, da imajo bolnice, pri katerih zdravljenje z drugimi kemoterapevtiki, vključno s taksani ali antraciklini, ni primerno, omejeno izbiro zdravljenja. Sklenil je, da je povečanje obdobja preživetja brez napredovanja bolezni ob kombinaciji zdravila Avastin in kapecitabina pri teh bolnicah pomembno in da je profil toksičnosti te kombinacije sprejemljiv. Zato kombinacija zdravila Avastin in kapecitabina odtehta z njo povezana tveganja pri zdravljenju metastaziranega raka dojke pri tej skupini bolnic.

Zdravilo Avastin vsebuje zdravilno učinkovino bevacizumab, v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku pa se uporablja za zdravljenje napredovalega ali metastaziranega raka debelega črevesa, rektuma, pljuč, ledvic in dojke.

O zadevni spremembi je JAZMP na svoji spletni strani objavila sporočilo za javnost. Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/04/WC500105272.pdf

Celekoksib ni primeren za zdravljenje familiarne adenomatozne polipoze (FAP)

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je sklenil, da razpoložljivi dokazi o varnosti in učinkovitosti zaviralca COX-2 celekoksiba ne podpirajo njegove uporabe pri bolnikih s FAP.

Zdravila, ki vsebujejo celekoksib, se v EU uporabljajo za zdravljenje simptomov osteoartritisa, revmatoidnega artritisa in ankiloznega spondilitisa.

Po prostovoljnem umiku dovoljenja za promet z zdravilom Onsenal, indiciranim za zmanjšanje števila adenomatoznih intestinalnih polipov kot dodatek operaciji in nadalj-

njemu endoskopskemu nadzoru, je CHMP izrazil zadržek glede možne uporabe drugih zdravil, ki vsebujejo celekoksib zunaj odobrenih indikacij, torej tudi za zdravljenje FAP.

Odbor je sklenil, da dokazi o koristi celekoksiba pri bolnikih s FAP niso zadostni in ne odtehtajo povečanega tveganja za kardiovaskularne in gastrointestinalne neželene učinke, ki so posledica velikih odmerkov in dolgotrajne uporabe zdravila pri bolnikih s FAP.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/05/news_detail_001259.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Z uporabo difosfonatov povezani atipični zlomi stegenice

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je sklenil, da so redki, atipični zlomi stegenice možni neželeni učinek vseh difosfonatov, zato je predlagal spremembo podatkov o zdravilih s temi učinkovinami. Od leta 2008 vsebujejo takšno opozorilo zdravila z alendronsko kislino, zdaj pa bo opozorilo razširjeno na celotno skupino difosfonatov.

CHMP je ugotovil, da se je število poročil o atipičnih zlomih stegenice pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, od leta 2008 povečalo. Ugotovili so tudi, da imajo ti zlomi značilni vzorec, viden na rentgenskem posnetku, in da so lahko povezani z uporabo difosfonatov, zlasti pri dolgotrajni uporabi pri osteoporozi.

Na podlagi ocene trenutno razpoložljivih podatkov in znanstvene razprave znotraj Odbora je ta sklenil, da so atipični zlomi stegenice verjetno skupni vsem difosfonatom; vendar se ti zlomi pojavljajo redko in koristi difosfonatov pri zdravljenju in preprečevanju obolenj kosti odtehtajo z njimi povezana tveganja.

Zdravniki, ki predpisujejo difosfonate, se morajo zavedati, da se lahko redko pojavijo **atipični zlomi stegenice, zlasti ob dolgotrajnem jemanju**. Če se pojavi sum atipičnega zloma ene stegenice, je treba pregledati tudi drugo okončino. Zdravniki, ki predpisujejo ta zdravila za zdravljenje osteoporoze, morajo redno **pretehtati po-**

trebo po nadaljnjem zdravljenju, predvsem po uporabi, daljši od 5 let.

Bolniki, ki jemljejo zdravila z difosfonati, se morajo zavedati tveganja za neobičajne zlome stegenice. Če opazijo kakršno koli bolečino, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, se morajo posvetovati z zdravnikom, saj je to lahko znak zloma.

JAZMP je glede zadeve maja letos na svoji spletni strani objavila sporočilo za javnost.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf

Fluorokinoloni in tveganje za podaljšanje intervala QT

Zaradi neskladnosti v podatkih o zdravilih glede priporočil PhVWP iz aprila 2003 je Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) opravila pregled fluorokinolonov glede tveganja za podaljšanje intervala QT.

Na podlagi ocene podatkov nekliničnih in kliničnih študij, podatkov iz študij po pridobitvi dovoljenja za promet in spontanih poročil o neželenih učinkih so **fluorokinolone razdelili v tri skupine glede na tveganje za podaljšanje intervala QT** in predlagali, da se podatke v povzetku glavnih značilnosti zdravila in v navodilih za uporabo zadevnih zdravil ustrezno dopolni.

Fluorokinolone so razdelili v tri skupine:

1. fluorokinoloni s potencialom za podaljšanje intervala QT (gemifloksacin in moksifloksacin),
2. fluorokinoloni z majhnim potencialom za podaljšanje intervala QT (ciprofloksacin, levofloksacin, norfloksacin in ofloksacin),
3. fluorokinoloni z zelo majhnim potencialom za podaljšanje intervala QT in fluorokinoloni, za katere je premalo podatkov za popolno oceno (enofloksacin, pefloksacin, prulifloksacin, rufloksacin).

Poudarjajo še, da nekateri fluorokinoloni (zlasti tisti iz 1. skupine) lahko povzročijo *torsades de pointes*, predvsem v razmerah, pri katerih se podaljšanje intervala QT pogosteje pojavi (hipokalemija, hipomagnezija, bradikardija, kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QT).

JAZMP je vse imetnike dovoljenj za promet že pozvala, naj dopolnijo povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za zdravila, ki vsebujejo fluorokinolone.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf

Psihiatrični, vedenjski in drugi sistemski neželeni učinki inhalacijskih in intranazalnih kortikosteroidov

V novembru 2010 je delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) pregledala in ocenila podatke o tveganju za psihiatrične in vedenjske neželene učinke pri uporabi kortikosteroidov za inhaliranje in pri intranazalni uporabi ter o tveganju za sistemske neželene učinke pri uporabi intranazalnih kortikosteroidov. Na podlagi ocene podatkov je sklenila, da je treba **informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila in v navodilih za uporabo zadevnih zdravil ustrezno dopolniti.**

Predmet pregleda so bile učinkovine: beklometazon, betametazon, budezonid, ciklezonid, deksametazon, flunizolid, flutikazon, mometazon, prednizolon, toksikortol in triamkinolon.

Ker je uporaba sistemskih kortikosteroidov povezana z redkimi primeri psihiatričnih in vedenjskih neželenih učinkov, je upravičeno predvidevanje, da se lahko enaki neželeni učinki pojavijo pri katerem koli kortikosteroidu, ki lahko izzove sistemske učinke, kot npr. inhalirani in intranazalni kortikosteroidi, seveda s precej manjšo pogostostjo kot pri sistemski uporabi. Primeri psihiatričnih in vedenjskih neželenih učinkov so **psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija in agresivnost.**

V nekaterih državah članicah je tveganje za psihiatrične neželene učinke že vključeno v podatke o zdravilu, vendar ne pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih.

Nepsihiatrični sistemski neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri inhaliranih in intranazalnih kortikosteroidih, so **Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom.**

Bolniki, ki se zaradi alergijskega rinitisa in astme zdravijo sočasno z inhaliranimi in intranazalnimi kortikosteroidi, imajo lahko večje tveganje za neželene učinke. Možno je, da je, v primerjavi z inhaliranimi kortikosteroidi, uporaba intranazalnih kortikosteroidov zaradi manjšega priporočenega odmerka krajšega ali sezonskega zdravljenja in manjše sistemske absorpcije in distribucije, povezana z manjšim tveganjem za sistemske neželene učinke.

V primerjavi z odraslimi so o nesorazmerno velikem številu psihiatričnih neželenih učinkov poročali **pri otrocih.**

EMA je sklenila, da je treba podatke o zadevnih zdravilih posodobiti. Ker je absorpcija inhaliranih kortikosteroidov pogosto višja kot pri intranazalni uporabi in ker je uporaba inhaliranih kortikosteroidov pogosto dolgotrajna, je PhVWP sklenila, da se lahko podatkom o zdravilu za intranazalno obliko doda skrajšano besedilo glede obravnavanih neželenih učinkov. Ob jemanju intranazalnih kortikosteroidov se lahko pojavijo tudi drugi sistemski neželeni učinki, zato je treba v podatke o zdravilu vključiti primere teh neželenih učinkov.

JAZMP je vse imetnike dovoljenj za promet februarja pozvala, naj dopolnijo povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za zdravila, ki vsebujejo kortikosteroide za inhaliranje in za intranazalno uporabo.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/11/WC500099367.pdf

Sprememba načina izdaje zdravil za zunanjo uporabo, ki vsebujejo ketoprofen, in dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja

Zaradi tveganja za nastanek kožnih fotosenzitivnostnih reakcij, skupaj s fotoalergijskimi reakcijami, in tveganja za senzitivizacijo ob sočasni uporabi oktokrilena (kemičnega sončnega zaščitnega filtra, ki ga vsebujejo nekateri kozmetični izdelki) je Evropska komisija izdala sklep o spremembi podatkov o zdravilu in načinu izdaje zdravil za zunanjo uporabo, ki vsebujejo ketoprofen.

Predpisovanje in način izdaje je v RS od 28. 2. 2011 **le na recept.**

Zdravila se ne sme uporabljati pri anamnezi preobčutljivostne reakcije na svetlobo, pri

znanih preobčutljivostnih reakcijah (kot so simptomi astme, alergijskega rinitisa) na ketoprofen, fenofibrat, tiaprofensko kislino, acetilsalicilno kislino ali na druga nesteroidna protivnetna zdravila in pri anamnezi kožnih alergij na ketoprofen, fenofibrat, tiaprofensko kislino, zaviralce UV-žarkov ali parfume.

Zdravljenje s temi zdravili je treba omejiti le na tiste bolnike, ki zdravljenje resnično potrebujejo, in omogočiti, da zdravstveni delavci bolnike seznanijo o pravilni uporabi teh zdravil, zato je izdaja zdravil za zunanjo uporabo, ki vsebujejo ketoprofen, le na recept.

Ob uvedbi spremenjenega načina predpisovanja in izdaje zdravila so zdravniki in farmacevti v lekarnah prejeli izobraževalno gradivo glede previdnostnih ukrepov pri uporabi teh zdravil. Bolnika opozarjajo o pomembnosti **umivanja rok** po vsakem nanosu zdravila, o **izogibanju sončni svetlobi** in UV-svetlobi v solariju, o **zaščiti namazanih predelov z obleko** še dva tedna po prenehanju zdravljenja, o tem, da se zdravila ne sme uporabljati pod okluzivnim povojem in o prekinitvi zdravljenja, če se pojavi kožna reakcija.

Bolniki v lekarni poleg zdravila prejmejo tudi letak, ki povzema glavne previdnostne ukrepe, povzete iz navodila za uporabo, farmacevt pa ob vsaki izdaji zdravila za zunanjo uporabo, ki vsebuje ketoprofen, bolnika opozori na navedena tveganja in previdnostne ukrepe.

JAZMP je o zadevi februarja letos obvestila javnost v spletni objavi, poleg tega pa še zdravniško in lekarniško zbornico. Marca letos so zdravniki, farmacevti in fizioterapevti glede navedenih sprememb zdravil za zunanjo uporabo, ki vsebujejo ketoprofen, prejeli tudi neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC).

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094975.pdf

Psihiatrični in z vedenjem povezani neželeni učinki montelukasta

Ob pregledu periodičnih poročil o varnosti zdravil (PSUR), ki vsebujejo montelukast, je Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) ugotovila, da poročila o psihiatričnih

in z vedenjem povezanih neželenih učinkih zahtevajo dodatno ovrednotenje.

V pregled so vključili poročila PSUR zdravila originatorja in generičnih zdravil, spontana poročila o neželenih učinkih iz podatkovnih baz EudraVigilance in VigiBase ter podatke iz kliničnih preizkušanj.

Montelukast je selektivni antagonist levkotrienskih receptorjev in inhibira cisteinil-levkotrienski receptor tip-1 (CysLT1). Uporablja se za peroralno zdravljenje astme in alergijskega rinitisa.

Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov je PhVWP sklenila, da so za zdravila, registrirana v EU, **psihiatrični in z vedenjem povezani neželeni učinki ustrezno opisani v podatkih o zdravilu**, ob tem pa so dodali, da je v nekaterih državah število poročil o psihiatričnih reakcijah **pri otrocih večje od pričakovanega**.

Ključna informacija o varnosti zdravila (CSP – **Core Safety Profile**) **že vključuje psihiatrične motnje, o katerih so poročali in opredeljuje naslednje neželene učinke: neobičajne sanje (z nočnimi morami vred), halucinacije, nespečnost, razdražljivost, anksioznost, nemir, razburjenje (z agresivnim vedenjem vred), tremor, depresija, samomorilne misli in vedenje (samomorilnost)**.

Imetnik dovoljenja za promet mora predložiti Načrt za obvladovanje tveganja (RMP – Risk management plan) za zbiranje dodatnih podatkov o uporabi montelukasta pri otrocih in o neželenih učinkih v tej skupini bolnikov. Možno je, da bodo morali, po oceni RMP zdravila originatorja, RMP predložiti tudi imetniki dovoljenj za promet z generičnimi zdravili, ki vsebujejo montelukast.

Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) je avgusta 2009 pozval imetnike dovoljenj za promet, naj posodobijo podatke o zdravilih z opozorilom za bolnika, da naj, če se pojavijo nevropsihiatrične spremembe, o tem obvesti zdravnika in da naj zdravniki v takih primerih skrbno pretehtajo koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/02/WC500102322.pdf

Sprememba podatkov o zdravilu Multaq (dronedaron)

Zaradi poročil o hudi okvari jeter ob jemanju zdravila Multaq in dveh primerov jetrne odpovedi, ki sta zahtevali transplantacijo pri bolnikih s predhodno normalno jetrno funkcijo, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) izdal priporočila o spremembi podatkov o zdravilu.

Zdravilo Multaq uvrščamo med antiaritmike, indicirano pa je pri odraslih, klinično stabilnih bolnikih z anamnezo ali trenutno prisotno nepermanentno atrijsko fibrilacijo (AF) za preprečevanje ponovne AF ali za upočasnitev frekvence prekatov.

Odbor je sklenil, da naj imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podatke o zdravilu dopolni z opozorilom, da je treba pred začetkom zdravljenja **preveriti delovanje jeter**, ga med zdravljenjem skrbno **spremljati** in ob pojavu znakov možne okvare jeter zdravljenje **prekiniti**.

Teste jetrne funkcije je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, prvih šest mesecev je treba teste opraviti vsak mesec, nato v 9. in 12. mesecu, temu pa sledijo še redni pregledi, vse dokler bolnik jemlje zdravilo.

Če je ob pregledu vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) zvišana na \geq trikratno zgornjo normalno mejo (ZNM), je treba meritve ponoviti v 48 do 72 urah. Če je raven ALT po ponovni meritvi potrjeno $\geq 3 \times$ ZNM, je treba zdravljenje z dronedaronom prekiniti.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Multaq, se priporoča, naj o kakršnih koli simptomih ali znakih, ki bi lahko kazali na okvaro jeter (stalna, novonastala bolečina v trebuhu, izguba apetita, slabost, bruhanje, povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, zlatenica, temen urin ali srbečica), nemudoma obvestijo svojega zdravnika.

Januarja letos so farmacevti v lekarnah in zdravstveni delavci prejeli neposredno obvestilo (DHPC) z informacijami o spremenjenih priporočilih uporabe zdravila, sporočilo za javnost pa je objavila tudi Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke na svoji spletni strani.

Ko bodo preučili vse podatke o koristi in tveganju dronedarona, bo CHMP izdal mnenje glede potrebe po odvzemu, začasnem odvzemu ali spremembi dovoljenja za promet s tem zdravilom.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/001043/WC500101075.pdf

Sprememba podatkov o zdravilu Tygacil (tigeciklin) zaradi večje smrtnosti v kliničnih študijah

Evropska agencija za zdravila (EMA) je ob podaljšanju dovoljenja za promet ponovno ocenila razmerje koristi/tveganja za zdravilo Tygacil in ob tem izdala priporočilo o spremembi podatkov o zdravilu tako, da bodo zdravniki informirani o **povečani smrtnosti v kliničnih študijah** tega zdravila.

Zdravilo Tygacil (prašek za raztopino za infundiranje) je indicirano za zdravljenje odraslih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv (razen okužb diabetičnega stopala) in z zapletenimi intraabdominalnimi okužbami. Glicilciklinski antibiotik tigeciklin inhibira prepisovanje beljakovin z ribonukleinske kisline (RNA) pri bakterijah, tako da se veže na ribosomsko podenoto 30S in blokira vstop aminoacilnih molekul tRNA na mesto A na ribosomu. To prepreči vgradnjo aminokislinskih ostankov v nastajajoče peptide. Na splošno velja, da je tigeciklin bakteriostatik. Zdravilo se uporablja le v bolnišnicah.

Odbor CHMP je na podlagi pregleda rezultatov kliničnih študij zdravila, periodičnih poročil o varnosti in nasveta skupine specialistov infektologov glede koristi in tveganja zdravila, sklenil, da je treba podatke o zdravilu dopolniti.

Rezultati študij so namreč pokazali, da je bilo v 12 od 13 študij več smrtnih primerov med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tygacil (3,9 % ali 147/3.788 bolnikov), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli drugo protimikrobno zdravilo (2,9 % ali 105/3.646 bolnikov). Odbor je poudaril, da je točen vzrok za višjo smrtnost težko opredeliti in da dejavniki, kot so zdravstveno stanje bolnika ali neučinkovitost zdravila, lahko vplivajo na rezultat.

Na podlagi ocene trenutno razpoložljivih podatkov CHMP poudarja, da je treba zdravilo uporabljati **le v okviru odobrenih indikacij** in samo takrat, **kadar zdravljenje z drugimi protimikrobnimi zdravili ni mogoče**, bolnike pa je treba med zdravljenjem skrbno spremljati, predvsem glede možnosti superinfekcij, ki so lahko, zlasti pljučnica, povezane z manjšim preživetjem bolnikov. V primeru superinfekcije je treba zdravljenje nadaljevati z drugim antibiotikom.

JAZMP je sporočilo za javnost na svoji spletni strani objavila februarja 2011.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000644/WC500102228.pdf.

EMA pregleduje varnost zdravil, ki vsebujejo somatropin

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začela pregled varnosti vseh zdravil, ki vsebujejo somatropin in so v Evropski uniji pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem ali nacionalnem postopku. Osredotočali se bodo na razpoložljive podatke o somatropinu za ponovno oceno razmerja koristi/tveganja teh zdravil.

Pregled je bil sprožen na podlagi podatkov, dobljenih iz dolgoročne epidemiološke študije, ki jo je predložila francoska agencija za zdravila, v kateri so obravnavali približno 7.000 bolnikov, v otroštvu zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo somatropin. Rezultati študije kažejo na povečano tveganje smrtnosti pri zdravljeni skupini v primerjavi s splošno populacijo. Tveganje je predvsem povečano pri jemanju velikih odmerkov (večjih, kot jih priporoča povzetek glavnih značilnosti zdravila). V študiji so obravnavali bolnike, ki so jih v otroštvu zdravili zaradi pomanjkanja ravnega hormona ali nizke rasti neznanega vzroka. Ker opazovalna študija sama ne potrjuje gotove povezave tveganja z zdravljenjem z ravnimi hormoni, poleg tega pa študija še ni končana, EMA v pričakovanju nadaljnjih rezultatov študije sporoča, da razlogov, ki bi vzbujali takojšnjo skrb, ni.

Pri otrocih z nezadostno količino endogenega ravnega hormona somatropin pospešuje linearno rast in poveča hitrost rasti. Pri odraslih in tudi pri otrocih vzdržuje normalno zgradbo organizma tako, da poveča zadrževanje dušika in spodbuja rast skeletnih mišic ter z mobilizacijo telesne maščobe.

Somatropin spodbuja presnovo maščob, zviša raven plazemskih maščobnih kislin in holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, High-Density Lipoprotein) ter zniža skupno koncentracijo plazemskega holesterola.

Somatropin je indiciran za zdravljenje različnih bolezni, povezanih s pomanjkanjem ravnega hormona in nizko rastjo, vključno za zdravljenje otrok z zastojem v rasti zaradi pomanjkanja ravnega hormona, Turnerje-

vega sindroma ali kronične ledvične odpovedi.

Zdravila, ki vsebujejo somatropin in so pridobila dovoljenje za promet v EU po centraliziranem postopku, so NutropinAq, Omnitrope in Valtropin. V RS imajo dovoljenje za promet zdravila Gentropin, Humanotrope in Norditropin.

EMA opominja zdravnike, naj strogo upoštevajo indikacije in odobreno odmerjanje teh zdravil ter naj ne presegajo najvišjega priporočenega odmerka 50 µg/kg/dan, dokler Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) ne predlaga drugačnih ukrepov.

O zadevi je JAZMP decembra lani na svoji spletni strani objavila sporočilo za javnost.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099936.pdf.

NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

Pripravila: Milena Radoha Bergoč, mag. farm.

Evropska komisija izdala sklep o preklicu začasnega odvzema dovoljenja za promet z zdravilom Octagam (humani imunoglobulini)

Evropska komisija je 4. 10. 2010 izdala sklep o začasnem odvzemu dovoljenja za promet za zdravilo Octagam 50 mg/ml in 100 mg/ml raztopina za infundiranje imetnika dovoljenja za promet octapharma (v Sloveniji je imetnik dovoljenja za promet Zavod za transfuzijsko medicino) in odpoklicu zdravila z evropskega trga.

Octagam je raztopina za intravensko infundiranje, ki vsebuje humane imunoglobuline. Zdravilo se uporablja za krepitev imunskega sistema za zmanjšanje tveganja za razvoj okužb pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom, kar vključuje bolnike s primarno imunsko oslabiljenostjo in otroke, rojene s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Uporablja se tudi pri ljudeh z določenimi imunskimi motnjami, kot je idiopatična trombocitopenična purpura (ITP), in pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga.

Odvzem dovoljenja za promet je sledil priporočilu Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki je pregledal in ocenil podatke o zdravilu zaradi povečanja števila poročil o tromboemboličnih neželenih

učinkih, skupaj z možgansko kapjo, srčnim infarktom in pljučno embolijo. Povečanje števila tovrstnih neželenih učinkov naj bi bilo povezano s težavami v procesu izdelave.

CHMP je zdaj končal podrobno analizo vseh razpoložljivih podatkov o predhodno odkritih vprašanih glede varnosti in kakovosti zdravila. Podatki kažejo, da je zaradi nekaterih kritičnih točk v postopku proizvodnje končni izdelek vseboval prokoagulant, faktor Xla, ki je bil glavni vzrok za povečanje števila tromboemboličnih dogodkov, ter v manjši meri tudi encim kalikrein.

Izdelovalec zdravila je uvedel korektivne in preventivne ukrepe vključno z izboljšanjem postopka izdelave in uvedbo dodatnega testa pred vsakim sproščanjem zdravila za ugotavljanje faktorja Xla in drugih snovi, ki bi lahko sprožile tromboembolične dogodke. Imetnik dovoljenja za promet mora takoj po prihodu zdravila na trg začeti klinično preizkušati varnost, da bo lahko potrdil ustreznost izboljšane postopka in varnost zdravila.

Na podlagi mnenja CHMP, da uvedeni ukrepi in rezultati nadzorstvenih pregledov dveh mest izdelave zagotavljajo kakovost in varnost zdravila, je Evropska komisija 30. 5. 2011 izdala sklep o preklicu začasnega odvzema dovoljenja za promet. Pričakuje se, da se bo preskrba z zdravilom Octagam po izdaji sklepa Evropske komisije hitro obnovila.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001242.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL V LETU 2010

Anja Prešern, dr. med., Milena Radoha Bergoč, mag. farm., Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

V prispevku želimo na kratko predstaviti poročanje o neželenih učinkih zdravil (NUZ) v letu 2010. Poročanje o neželenih učinkih zdravil je za zdravstvene delavce v Sloveniji obvezno. Spontana poročila so pomemben vir podatkov za odkrivanje varnostnih signa-

lov tako na nacionalni kot na evropski ravni, saj so vsa poročila o resnih neželenih učinkih posredovana v skupno bazo. Pri spremljanju razmerja med koristjo in tveganjem se podatki ovrednotijo in kakršnekoli spremembe se kažejo v dopolnitvah povzetka glavnih značilnosti zdravil in posledično navodila za uporabo. Podatki kažejo, da smo največ poročil prejeli v letu 2004 (677), nato je število poročil do leta 2007 padalo (2005: 327; 2006: 302; 2007: 270). V letu 2008 se je poročanje izboljšalo, prejeli smo 419 poročil, v letu 2009 pa se je, predvsem zaradi intenzivnega poročanja o neželenih učinkih cepiv proti gripi H1N1, število poročil povečalo na 573. V letu 2010 smo prejeli 536 poročil o NUZ.

Večino poročil (424 (79 %)) smo prejeli s spontanim poročanjem, poročil iz literature je bilo 47 (9 %) ter 65 (12 %) poročil iz postmarketinških neintervencijskih preizkušanj (poročila iz preizkušanj, ki niso ocenjena kot resna, niso vključena, saj so posredovana v obliki seznamov periodično ali ob koncu preizkušanja). Glede na primarni vir poročanja so največkrat poročali zdravniki (87 %), sledijo bolniki (3 %) ter farmacevti (1 %), drugo so poročila, povzeta iz literature. Glede na način poročanja (kdo je poročal pristojnemu organu) je JAZMP 37 % poročil prejela neposredno od zdravstvenih delavcev, 62 % poročil so posredovali imetniki dovoljenj za promet, 1 % pa bolniki sami. Triinpetdeset % poročil navaja pričakovane neželene učinke (to so tisti, ki so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravil), 36 % poročil pa neželene učinke, ki še niso bili opisani v informacijah o zdravstvenih zdravilih (t. i. nepričakovani NUZ). Pomemben je tudi podatek, da je bilo 75 % neželenih učinkov ocenjenih kot resnih. Resni neželeni učinki so tisti, ki povzročajo smrt, življenjsko ogroženost, zahtevajo stacionarno bolnišnično obravnavo ali podaljšanje bolnišnične obravnave, povzročajo dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost ali prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu ali drugo, po oceni poročevalca, klinično pomembno stanje. Najpogostejši merili, na podlagi katerih je bilo poročilo označeno kot resno, sta bili v letu 2010 drugo klinično pomembno stanje in bolnišnična obravnavo oziroma podaljšanje bolnišnične obravnave.

Po terapevtskih podskupinah (razvrstitev po ATC klasifikaciji, 3. nivo) so neželeni učinki razporejeni takole:

J07B (virusna cepiva): 20 % (resnih 5 %)
L04A (zaviralci imunske odzivnosti): 10 % (resnih 10 %)

NAJPOGOSTEJŠI NUZ 2010	ŠTEVILO POROČIL	%
BOLEČINA	108	20,15 %
GI SIMPTOMI	86	16,04 %
SLABOST	47	8,77 %
BRUHANJE	19	3,54 %
DRISKA	20	3,73 %
GLAVOBOL	59	11,01 %
OKUŽBA	39	7,28 %
POVIŠANA TELESNA TEMPERATURA	43	8,02 %
ALERGIJSKA REAKCIJA	9	1,68 %
URTIKARIJA	13	2,43 %
ANGIOEDEM	14	2,61 %
IZPUŠČAJ	29	5,41 %
BRONHOKONSTRIKCIJA	1	0,19 %
HIPOTENZIJA	6	1,12 %
LEDVIČNA ODPOVED	8	1,49 %
TREMOR	5	0,93 %

M05B (zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti): 6 % (resnih 6 %)
C10A (zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov): 5 % (resnih 5 %)
J07A (bakterijska cepiva): 4,0 % (resnih <1 %)
N06A (antidepresivi): 3 % (resnih 3 %)
A10B (peroralni antidiabetiki): 2 % (resnih 2 %)
N06D (zdravila za zdravljenje demence): 2 % (resnih 2 %)
N05A (antipsihotiki): 2 % (resnih 2 %)

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bil bolečina (glavobol smo obravnavali ločeno), čemur so sledila poročila o gastrointestinalnih simptomih (kamor smo vključili vsa poročila, ki so omenjala slabost in/ali bruhanje in/ali drisko). V primerjavi z lani smo prejeli manj poročil o alergijskih reakcijah (lani 7,33 %, letos 1,68 %), poročanje o ledvični odpovedi in tremorju kot neželenem učinku zdravila pa je približno enako (lani: tremor 1,92 %, ledvična odpoved 1,75 %).

Spontana poročila so pomemben vir podatkov za odkrivanje varnostnih signalov. Če sumite, da se je pri vašem bolniku pojavil neželeni učinek, ki je morda povezan z zdravilom, vas prosimo, da o tem poročate. Na spletni strani JAZMP je objavljeno dopolnjeno navodilo (objava 9. 5. 2011, povezava http://www.jazmp.si/files/farmakovigilanca/Navodilo_poročanje_NUZ.pdf) za poročanje o neželenih učinkih zdravil. Dodana so priporočila za sledenje poročanja o neželenih učinkih bioloških zdravil do serije zdravila (nova zakonodaja na področju farmakovigilance, ki jo morajo države članice implementirati do julija 2011, uvaja to kot zahtevo) ter priporočila glede poročanja o neželenih učinkih, povezanih s cepljenjem.

EMA VZPOSTAVILA JAVNI REGISTER KLINIČNIH PREIZKUŠANJ

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

22. 3. 2010 je Evropska agencija za zdravila (EMA) objavila začetek delovanja javnega registra kliničnih preizkušanj in tako prvič omogočila javnosti dostop do informacij o poteku odobrenih oziroma priglašeni intervencijskih kliničnih preizkušanj v 27 državah članicah EU, Islandiji, Liechtensteinu in na Norveškem. Register omogoča tudi dostop do informacij o odobrenih/priglašeni kliničnih preizkušanjih, ki potekajo zunaj EU, če so ta del načrtov pediatričnih raziskav. Vir podatkov je evropska baza kliničnih preizkušanj EudraCT, ki je skupna baza organov, pristojnih za zdravila. V prihodnosti bo baza nadgrajena s povzetki poročil o rezultatih preizkušanj. Osnutek navodil glede posredovanja podatkov in prijave javnih poročil je Evropska komisija že objavila za javno razpravo.

JAZMP je javnost o vzpostavitvi registra obvestila na svoji spletni strani. Register je dostopen na povezavi: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Za več informacij glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001228.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.